

# Neuronale Korrelate der visuell-räumlichen Informationsverarbeitungsprozesse bei Mild Cognitive Impairment

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Philosophischen Fakultät II  
(Psychologie, Pädagogik und Sportwissenschaft)  
der Universität Regensburg

vorgelegt von

**Karolina Alichniewicz**

aus Chojnice, Polen



Regensburg 2010

*Science cannot solve the ultimate mystery of nature. And that is because, in the last analysis, we ourselves are a part of the mystery that we are trying to solve*

Max Planck

**Erstgutachter :**      **Prof. Dr. rer. nat. Mark W Greenlee**

**Zweitgutachter:**    **Prof. Dr. phil. et rer. nat. habil. Gesine Dreisbach**

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich meinen herzlichen Dank an alle aussprechen, die einen wichtigen Beitrag zur Entstehung und zum Gelingen dieser Arbeit geleistet haben.

Vor allem bedanke ich mich bei allen Probanden, die bereitwillig an den Untersuchungen sowie an dem körperlichen Training teilgenommen haben. Vielen Dank an alle!

Herzlichst bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer Prof. Dr. Mark Greenlee. Sie haben mir die Möglichkeit gegeben, unter Ihrer Betreuung am Lehrstuhl für Experimentelle Psychologie I zu promovieren. Danke dafür!

Mein Dank gilt auch dem Bayerischen Hochschulzentrum für Mittel-, Ost- und Südosteuropa (BAYHOST), das mich mit einem Doktorandenstipendium unterstützt hat.

Für eine kooperative und angenehme Zusammenarbeit bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. Hans Klünemann und seinem Team aus der Gedächtnisambulanz. Es war schön mit Euch allen, danke!

Das Nordic-Walking-Training wäre ohne Dr. Marit Möhwald nicht möglich gewesen. Dir gilt daher mein besonderer Dank, Marit! Es hat mit Dir Spaß gemacht, sowohl beim Laufen, als auch ‚an der Wand‘.

Herzlichen Dank möchte ich an Florian Brunner aussprechen, der mit mir an der Studie gearbeitet hat. Vielen Dank Florian für die neuropsychologische Testung der Probanden, Deine Hilfe bei der Datenauswertung, unsere gemeinsamen Diskussionen und Dein unermüdliches Engagement!

Weiterhin dankbar bin ich meinen Kollegen: Volker Fischer, Dr. Tina Plank und Dr. Katharina Rosengarth, die mir bei dieser Arbeit zahlreiche Hilfestellungen gegeben haben. Es hat Spaß gemacht, von Euch zu lernen. Danke!

Für Hilfe bei der Datenerhebung und Datenverwaltung bedanke ich mich bei Helmut Nebl. Danke Helmut!

Besonders bedanken möchte ich mich bei Dr. Matthias Gondan. Matthias, Du bist mir nicht nur mit Deinen fachlichen Anmerkungen, statistischen und methodischen Ratschlägen sondern vor Allem mit Deiner Freundschaft zur Seite gestanden. Danke schön!

Schließlich möchte ich mich bei Roger Marek bedanken. Roger, Du warst mir bei der Anfertigung dieser Arbeit zu jeder Zeit und unabhängig von der achtstündigen Zeitverschiebung immer hilfsbereit. Ich kann meinen Dank an Dich für sprachliche und inhaltliche Durchsicht der Arbeit, zahlreiche konstruktive Anregungen und stundenlange Diskussionen gar nicht aussprechen! Vor Allem möchte ich mich bei Dir jedoch für Deine uneingeschränkte liebende Unterstützung bedanken, dank der ich in mir immer neue Kräfte finden konnte. Vielen lieben Dank, Rotschuß!!

## Kurzfassung der Arbeit

### *Einführung*

Der Alterungsprozess beim Menschen äußert sich in einer Vielzahl von kognitiven Beeinträchtigungen, die mit neurostrukturellen sowie neurofunktionellen Veränderungen im Gehirn einhergehen. Ein wichtiger Aspekt dabei ist die Unterscheidung zwischen altersgerechten und pathologischen Alterungsprozessen. Dafür werden hauptsächlich Vorgänge des normalen Alterns und neurodegenerativen Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer, erforscht. Allerdings bleibt ungeklärt, ob es sich beim Altern um zwei parallel verlaufende Prozesse handelt oder ein fließender Übergang zwischen altersgerechten und pathologischen Alterungseffekten besteht. Eine übergehende Phase zwischen normalem kognitiven Altern und der Entwicklung einer Demenz spiegelt das Konzept vom *Mild Cognitive Impairment* (MCI) wider. Die Schwierigkeiten in der Definition von normalen Alterungsprozessen manifestieren sich in der Heterogenität der kognitiven Einbußen, die das Störungsbild von MCI prägen. Dabei liefert die Literatur uneinheitliche Befunde zum Einfluss der Risikofaktoren, wie beispielsweise der Genotyp, auf das Ausmaß der Beeinträchtigungen, die mit MCI assoziiert werden. Zudem weisen zahlreiche longitudinale Studien darauf hin, dass Einschränkungen in bestimmten kognitiven Fähigkeiten, insbesondere in exekutiven Funktionen, bei MCI-Patienten als ein Prädiktor für die Konversion zur Alzheimer Demenz dienen können. Es gibt jedoch nur wenige und zum Teil widersprüchliche Befunde zur exekutiven Funktionen in MCI. Zudem wurden die Veränderungen der neuronalen Korrelate bei MCI-Patienten in diesem Zusammenhang nur selten erforscht. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Untersuchung von behavioralen und neuronalen Korrelaten in visuell-räumlichen Informationsverarbeitungsprozessen bei Patienten mit dem amnestischen Typ von MCI.

### *Methoden:*

Zuerst erfolgte mittels CANTAB und WMS-R eine allgemeine Erfassung der visuell-räumlichen kognitiven Leistungsfähigkeit der Probanden. Da Beeinträchtigungen im Arbeitsgedächtnis und in der Inhibition vielfältige kognitive Defizite mit sich bringen

können, erfolgten im Rahmen der vorliegenden Studie zusätzliche Untersuchungen zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis und zur Inhibition (N-Back- und Augenbewegungsparadigma). Weiterhin wurden für exekutive Funktionen zuständige neuronale Korrelate ermittelt. Dies erfolgte mittels einer fMRI-Messung während dessen die Probanden Aufgaben zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis und Inhibition gelöst haben.

Zur Erfassung der normalen Alterungseffekte wurden Leistungsvergleiche zwischen gesunden älteren Erwachsenen und jungen Probanden durchgeführt. Für die Untersuchung der pathologischen Alterungsprozesse wurden die Leistungen von a-MCI-Probanden mit denen von altersgleicher Kontrollgruppe verglichen. Da sich bei der a-MCI-Gruppe eine Heterogenität in den Leistungsfähigkeiten des Arbeitsgedächtnisses manifestierte, wurde die neuronale Aktivierung im Bezug auf die Leistung zwischen den älteren gesunden Probanden und a-MCI-*low-performers* untersucht. Darüber hinaus wurden bei den Gruppen der älteren gesunden Erwachsenen und der a-MCI-Patienten Einflüsse des genetischen Risikofaktors auf visuell-räumliche Leistungsfähigkeiten geprüft.

Um Einflüsse eines körperlichen Trainings auf die kognitiven Fähigkeiten zu untersuchen, wurde mit einer Untergruppe der a-MCI Patienten ein 3-monatiges Sportprogramm durchgeführt. Darauf hin wurden alle a-MCI Probanden erneut auf Änderungen in kognitiven Fähigkeiten getestet.

### *Ergebnisse*

Die älteren gesunden Erwachsenen erbrachten im Vergleich zu den jungen Probanden signifikant schlechtere Leistungen in den Aufgaben zum visuell-räumlichen Wiedererkennungsgedächtnis, zur visuellen Daueraufmerksamkeit, zum räumlichen Planungsvermögen sowie zur präpotenten Inhibition. Zudem wurde bei älteren gesunden Erwachsenen im Vergleich zu den jungen Probanden eine höhere kortikale Aktivierung während Bearbeitung einer visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe in okzipitalen Regionen festgestellt. Die Analyse der kortikalen Aktivierung bei Inhibitionsprozessen

ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Gruppen. Weiterhin konnten bei der älteren gesunden Erwachsenen verglichen mit jüngeren Probanden verminderte Hirnvolumina in fronto-parietalen Bereichen festgestellt werden.

MCI-Patienten schnitten im Vergleich zu den älteren Kontrollpersonen in Aufgaben zum visuellen Wiedererkennungsgedächtnis, räumlichen Planungsvermögen, visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis und zur präpotenten Inhibition signifikant schlechter ab. Funktionen des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses führten bei MCI-Patienten im Vergleich zu gesunden älteren Erwachsenen zu einer verminderten kortikalen Aktivierung im Bereich des rechten Gyrus frontalis medius und Gyrus frontalis superior. Desweiteren liess sich in der Gruppe der *MCI-low-performers* eine Verminderung der neuronalen Aktivierung im fronto-parietalen Netzwerk nachweisen. Zudem trat bei MCI-Patienten im Vergleich zu den gesunden älteren Personen in der Inhibitionsaufgabe eine erhöhte neuronale Antwort im Gyrus angularis auf. Eine Untersuchung der strukturellen Veränderungen des Gehirns zwischen den a-MCI Patienten und der älteren Kontrollgruppe rief keine signifikanten Unterschiede hervor.

Bei den a-MCI-Patienten, die am Training teilgenommen hatten, ließen sich keine Änderungen in der körperlichen Fitness feststellen. Jedoch haben sich Trainingsteilnehmer signifikant in der Leistung im Test *SWM: strategy der CANTAB-Testbatterie* verbessert. Es konnte keine Verbesserung der Leistung in der N-Back-Aufgabe beobachtet werden. Auf der neuronalen Ebene manifestierte sich jedoch bei der Trainingsgruppe eine verminderte Aktivität in fronto-parietalem Netzwerk.

### *Schlußfolgerung:*

Die vorliegende Studie konnte im Allgemeinen die bisherigen Befunde zur Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeiten sowie volumetrischen Hirnveränderungen bei normalen Alterungsprozessen replizieren. Auf der neuronalen Ebene traten in der Gruppe der älteren gesunden Erwachsenen die mit dem normalen Altern assoziierten

---

Prozesse auf: die kompensatorischen Mechanismen bei der Aufgabe zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis sowie die Erschöpfung der neuronalen Ressourcen bei einer anspruchsvolleren kognitiven Aufgabe zur präpotenten Inhibition. Weiterhin konnten bei den MCI-Patienten pathologische Alterungsprozesse im Bezug auf visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis gezeigt werden. Es manifestierte sich eine Heterogenität der MCI-Patienten, die in den neuropsychologischen longitudinalen Studien mit Konversion zur AD in Zusammenhang gebracht wird. Diese trat in behavioralen als auch in neuronalen Befunden zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis auf. Zudem zeigten die MCI-Patienten auf der verhaltens- sowie neuronalen Ebene Einbußen in der inhibitorischen Kontrolle. Es konnte ein signifikanter Einfluss des ApoE-Genotyps auf die kognitive Leistungsfähigkeit in *Blockspanne: rückwärts* (Arbeitsgedächtnis) und Reaktionszeiten in der Gruppe gesunden älteren Kontrollpersonen und in Reaktionszeiten bei a-MCI-Patienten zugunsten der ApoE4-*non-carrier* gezeigt werden. Das körperliche Training konnte subtile behaviorale und neuronale Änderungen im Bezug auf kognitive Leistungsfähigkeiten der a-MCI-Patienten bewirken.

Zusammenfassend wurde in dieser Studie erneut nachgewiesen, dass MCI als ein Übergangstadium zwischen altersgerechten und pathologischen Alterungsprozessen angesehen werden kann. Desweiteren wurde gezeigt, dass Einbußen bei diesen Patienten in visuell-räumlichen Leistungsfähigkeiten mit Veränderungen auf der kortikalen Ebene einhergehen, was ein Anzeichen zur Entwicklung einer Demenz sein könnte.



## **Inhaltverzeichnis**

<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>3</b>
<b>KURZFASSUNG DER ARBEIT .....</b>	<b>5</b>
<b>ABKÜRZUNGEN.....</b>	<b>17</b>
<b>ABBILDUNGEN.....</b>	<b>19</b>
<b>TABELLEN.....</b>	<b>23</b>
<b>1. THEORETISCHER HINTERGRUND .....</b>	<b>26</b>
<b>1.1 Kognitive Veränderungen im Alter.....</b>	<b>26</b>
1.1.1 Einfluss des normalen Alterns auf die Kognition .....	26
1.1.1.1 Neuropsychologische Befunde .....	26
1.1.1.2 Bildgebende Befunde.....	28
1.1.1.3 Rolle der Interindividuellen Differenzen im Alterungsprozess .....	32
1.1.2 Einfluss des pathologischen Alterns auf die Kognition.....	35
1.1.2.1 Hypothesen zu pathologischen Alterungsprozessen.....	35
1.1.2.2 Diagnose der Demenzerkrankungen .....	37
1.1.2.3 Neuropsychologische Befunde .....	41
1.1.2.4 Bildgebende Befunde.....	42
1.1.2.5 Rolle der neurogenetischen Befunde .....	45
1.1.3 Zusammenfassung der Befunde zu normalen und pathologischen Alterungsprozessen.....	48
<b>1.2 Das Konzept von Mild Cognitive Impairment (MCI) .....</b>	<b>49</b>
1.2.1 Diagnose und Störungsbild von MCI .....	49
1.2.2 Neuropsychologische Defizite bei MCI .....	56

1.2.3	Bildgebende Befunde.....	58
1.2.4	Rolle der neurogenetischen Befunde .....	61
1.2.5	Zusammenfassung der Befunde zum MCI .....	63
<b>1.3</b>	<b>Informationsverarbeitungsprozesse.....</b>	<b>63</b>
1.3.1	Rolle der Exekutiven Funktionen in Informationsverarbeitung und im willkürlichen Handeln.....	63
1.3.2	Arbeitsgedächtnis als zentrale Komponente der Informationsverarbeitung ...	65
1.3.2.1	Phonologische Schleife (Phonological Loop).....	67
1.3.2.2	Räumlich-visueller Notizblock (Visuospatial Sketchpad).....	68
1.3.2.3	Zentrale Exekutive (Central Executive) .....	70
1.3.2.4	Episodischer Puffer (Episodic Buffer).....	70
1.3.3	Rolle der Inhibition in Informationsverarbeitung .....	71
1.3.4	Zusammenfassung .....	74
<b>1.4</b>	<b>Bewegungsbezogener Therapieversuch zur Vorbeugung vor Demenz .....</b>	<b>75</b>
1.4.1	Therapieansätze von MCI.....	75
1.4.2	Prävention dementieller Erkrankung vom Alzheimer Typ.....	75
1.4.2.1	Einfluss des Lebensstils und kognitiver Trainings auf die Alterungsprozesse .....	75
1.4.2.2	Einfluss der physischen Aktivität auf die kognitiven Leistungsfähigkeiten .....	76
1.4.2.3	Einfluss der physischen Aktivität auf das Gehirn.....	78
1.4.3	Zusammenfassung der Befunde zum Einfluss der körperlichen Fitness auf die Kognition .....	79
<b>2.</b>	<b>FRAGESTELLUNG.....</b>	<b>80</b>
<b>3.</b>	<b>METHODEN.....</b>	<b>87</b>
<b>3.1</b>	<b>Rekrutierung und Auswahl der Probanden.....</b>	<b>88</b>

<b>3.2 Gruppencharakteristika.....</b>	<b>91</b>
3.2.1 Beschreibung der Stichproben .....	91
3.2.2 Beschreibung der Stichproben hinsichtlich der genetischen Befunde.....	94
3.2.3 Charakteristika der Stichprobe des körperlichen Trainings.....	98
<b>3.3 Untersuchungsmethoden.....</b>	<b>102</b>
3.3.1 Neuropsychologische Fragebögen und Explorationsverfahren .....	103
3.3.1.1 Beck-Depressions-Inventar (BDI) .....	103
3.3.1.2 Symptom-Checkliste SCL-90 .....	104
3.3.1.3 Wortschatztest (WST).....	104
3.3.1.4 Händigkeitsfragebogen .....	104
3.3.1.5 Farbtüchtigkeitstest .....	105
3.3.1.6 Fragebogen zur Lebensqualität und zum Gesundheitszustand (SF-36)	105
3.3.1.7 The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD) .....	105
3.3.1.8 Bayer Activities of Daily Living (B-ADL).....	107
3.3.1.9 Genotypisierung.....	108
3.3.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie.....	108
3.3.2.1 Allgemeine Informationen.....	109
3.3.2.2 Gestaltung eines fMRT-Experiments .....	112
3.3.2.2.1 Blockdesign .....	113
3.3.2.2.2 Event-related Design.....	114
3.3.2.2.3 Mixed Design.....	115
3.3.2.3 Allgemeine Informationen zur Auswertung der fMRT-Daten .....	115
3.3.2.3.1 Zeitliche und räumliche Vorverarbeitung (Preprocessing).....	115
3.3.2.3.2 Schicht-Zeitpunkt-Korrektur (slice timing) .....	117
3.3.2.3.3 Bewegungskorrektur (realignment) und Entzerrung (warping).....	117
3.3.2.3.4 Koregistrierung (co-register) .....	117
3.3.2.3.5 Normalisierung (normalize).....	117
3.3.2.3.6 Glätten (Smoothing) .....	118

3.3.2.4	Inferenzstatistische Analyse der funktionellen MRI-Daten.....	118
3.3.2.4.1	Spezifizierung der Designmatrix .....	119
3.3.2.4.2	Das Generelle Lineare Modell (GLM) .....	119
3.3.2.4.3	Kontraste .....	120
3.3.2.4.4	Analyse von Regions of Interest (ROI) .....	122
3.3.2.5	Voxelbasierte Morphometrie (VBM) .....	123
3.3.3	Eingesetzte Testverfahren und experimentelle Aufgaben zur Erfassung visuell-räumlicher kognitiver Funktionen in a-MCI.....	124
3.3.3.1	The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) .....	124
3.3.3.2	Wechsler Gedächtnistest-Revidierte Fassung (WMS-R) .....	127
3.3.3.3	Das N-Back Paradigma.....	128
3.3.3.4	Augenbewegungsparadigma .....	130
3.3.4	Registrierung der N-Back – und Augenbewegungsdaten.....	133
3.3.5	Erhebung der fMRT-Daten.....	135
3.3.6	Erhebung der Verhaltensdaten während der fMRI-Messung .....	136
3.3.7	Körperliche Untersuchung.....	136
3.3.8	Nordic-Walking als Ausdauertrainingsmethode.....	137
<b>3.4</b>	<b>Allgemeines Untersuchungssetting.....</b>	<b>138</b>
<b>3.5</b>	<b>Experimentelles Design des körperlichen Trainings .....</b>	<b>141</b>
<b>3.6</b>	<b>Analyse der Daten.....</b>	<b>142</b>
3.6.1	Analyse der neuropsychologischen und Verhaltensdaten .....	142
3.6.1.1	Erhobene Parameter .....	142
3.6.1.1.1	Untertests der CANTAB und WMS-R .....	142
3.6.1.1.2	Parameter des N-Back Paradigms.....	144
3.6.1.1.3	Parameter des Augenbewegungsparadigmas .....	145
3.6.1.2	Statistische Datenanalyse.....	147
3.6.2	Analyse der Bildgebungsdaten .....	148

3.6.3	Analyse der Trainingsdaten .....	154
3.6.3.1	Statistische Auswertung der Trainingdaten .....	154
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>156</b>
<b>4.1</b>	<b>Ergebnisse der CANTAB und WMS-R .....</b>	<b>156</b>
4.1.1	Vergleich der Kontrollgruppen .....	156
4.1.2	Vergleich der Gruppen a-MCI und gesunden älteren Personen .....	158
4.1.3	Vergleich Gruppen klassifizierten im Bezug auf den Gen-Status .....	160
4.1.3.1	Ergebnisse in den Untergruppen von Kontrollpersonen .....	160
4.1.3.2	Ergebnisse in den Untergruppen von Personen mit a-MCI .....	161
4.1.4	Zusammenfassung der Ergebnisse der CANTAB-Testung .....	162
<b>4.2</b>	<b>Ergebnisse des N-Back-Paradigmas .....</b>	<b>163</b>
4.2.1	Vergleich der Kontrollgruppen .....	163
4.2.2	Vergleich der Gruppen a-MCI und gesunden älteren Personen .....	165
4.2.3	Vergleich Gruppen klassifizierten im Bezug auf den Gen-Status .....	166
4.2.3.1	Ergebnisse in den Untergruppen von Kontrollpersonen .....	166
4.2.3.2	Ergebnisse in den Untergruppen von Personen mit a-MCI .....	167
4.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse von N-Back-Paradigma .....	168
<b>4.3</b>	<b>Ergebnisse des Augenbewegungsparadigmas .....</b>	<b>169</b>
4.3.1	Vergleich der Kontrollgruppen .....	169
4.3.2	Vergleich der Gruppen a-MCI und gesunden älteren Personen .....	171
4.3.3	Vergleich Gruppen klassifizierten im Bezug auf den Gen-Status .....	173
4.3.3.1	Ergebnisse in den Untergruppen von Kontrollpersonen .....	173
4.3.3.2	Ergebnisse in den Untergruppen von Personen mit a-MCI .....	175
4.3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse des Augenbewegungsparadigmas .....	176
<b>4.4</b>	<b>Ergebnisse der funktionellen Magnetresonanztomographie .....</b>	<b>177</b>
4.4.1	Ergebnisse des N-Back-Paradigmas .....	178
4.4.1.1	Verhaltensdaten .....	178

4.4.1.1.1 Vergleich der Kontrollgruppen .....	178
4.4.1.1.2 Vergleich der Gruppen a-MCI und gesunden älteren Personen .....	180
4.4.1.1.3 Vergleich der Gruppen klassifizierten im Bezug auf den Gen-Status 181	
4.4.1.1.4 Vergleich Gruppen klassifizierten im Bezug auf Leistungsunterschiede 182	
4.4.1.2 Funktionelle Daten.....	183
4.4.1.2.1 Ergebnisse innerhalb der Gruppen.....	183
4.4.1.2.2 Aktivierung innerhalb der Untergruppen im Bezug auf Gen-Status	191
4.4.1.2.3 Resultate der Gruppenvergleiche.....	191
4.4.2 Ergebnisse des Augenbewegungsparadigmas .....	196
4.4.2.1 Verhaltensdaten .....	197
4.4.2.2 Funktionelle Daten.....	197
4.4.2.2.1 Ergebnisse innerhalb der Gruppen.....	197
4.4.2.2.2 Ergebnisse der Gruppenvergleiche .....	217
4.4.3 Strukturelle Daten .....	219
4.4.4 Ergebnisse des körperlichen Trainings .....	222
4.4.4.1 Allgemeine Angaben zum Ablauf des Nordic-Walking-Trainings .....	222
4.4.4.2 Ergebnisse der CANTAB im Bezug auf die Intervention .....	223
4.4.4.3 Ergebnisse der fMRI-Untersuchung im Bezug auf den Interventionsversuch.....	224
4.4.4.3.1 Verhaltensdaten .....	224
4.4.4.3.2 Funktionelle Daten.....	227
<b>5. DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....</b>	<b>233</b>
<b>5.1 Diskussion der Verhaltensexperimente zur visuell-räumlichen kognitiven Funktionen.....</b>	<b>234</b>
5.1.1 Allgemeine visuell-räumliche kognitive Funktionen (CANTAB & WMS-R) 234	
5.1.1.1 Einfluss der normalen Alterungsprozesse.....	234

5.1.1.2	Einfluss der pathologischen Alterungsprozesse .....	235
5.1.1.3	Einfluss des Gen-Status .....	236
5.1.2	Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis (N-Back-Paradigma).....	237
5.1.2.1	Einfluss der normalen Alterungsprozesse auf Arbeitsgedächtnis.....	237
5.1.2.2	Einfluss der pathologischen Alterungsprozesse auf das Arbeitsgedächtnis 239	
5.1.2.3	Einfluss des Gen-Status auf das Arbeitsgedächtnis.....	239
5.1.3	Inhibition (Augenbewegungsparadigma) .....	240
5.1.3.1	Einfluss der normalen Alterungsprozesse auf Inhibition.....	240
5.1.3.2	Einfluss der pathologischen Alterungsprozesse auf Inhibition.....	241
5.1.3.3	Einfluss des Gen-Status auf Inhibition .....	241
<b>5.2</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse der funktionellen Magnetresonanztomographie</b>	<b>242</b>
5.2.1	Neuronale Korrelate des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses.....	242
5.2.1.1	Aktivierung innerhalb der Gruppen .....	242
5.2.1.1.1	2-Back > 0-Back   KONjung.....	243
5.2.1.1.2	2-Back > 0-Back   KONalt.....	245
5.2.1.1.3	2-Back > 0-Back   MCI.....	247
5.2.1.2	Gruppenvergleiche.....	247
5.2.1.2.1	2-Back > 0-Back   KONalt > KONjung.....	247
5.2.1.2.2	2-Back > 0-Back   KONalt > MCI.....	249
5.2.1.2.3	2-Back > 0-Back   KONalt > a-MCI-low-performers .....	253
5.2.2	Neuronale Korrelate der Inhibition (Augenbewegungsparadigma).....	254
5.2.2.1	Unterschiede innerhalb der Gruppen .....	255
5.2.2.1.1	Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden   KONjung .....	256
5.2.2.1.2	Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden   KONalt .....	258
5.2.2.1.3	Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden   MCI .....	259
5.2.2.2	Gruppenvergleiche.....	259
5.2.2.2.1	Pro-Sakkaden   KONjung > KONalt .....	260
5.2.2.2.2	Pro-Sakkaden   KONalt > MCI.....	261

5.2.2.2.3 Anti-Sakkaden   KONjung> KONalt .....	261
5.2.2.2.4 Anti-Sakkaden   KONalt> MCI .....	262
5.2.2.2.5 Anti-Sakkaden> Pro-Sakkaden   MCI> KONalt .....	262
5.2.3 Diskussion der strukturellen Befunde .....	263
5.2.4 Diskussion des bewegungsbezogenen Therapieversuchs zur Vorbeugung vor Demenz .....	266
5.2.4.1 Allgemeine kognitive Leistungsfähigkeiten (Cantab & WMS-R) .....	266
5.2.4.2 Ergebnisse der fMRI-Untersuchung .....	267
5.2.4.3 Strukturelle Befunde .....	268
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG, KRITIK UND AUSBLICK.....</b>	<b>269</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>274</b>
<b>ANHANG.....</b>	<b>309</b>



## **Abkürzungen**

AD	Alzheimer Demenz
ALM (auch GLM)	Allgemeines Lineares Modell
a-MCI	amnesic mild cognitive impairment
ApoE	Apolipoprotein E
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CERAD-Plus	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CRUNCH	The compensation-related utilization of neural circuits hypothesis
DTI	Diffusion Tensor Imaging
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
HAROLD	Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults
HRF	Hemodynamic Response Function
KONalt	ältere gesunde Probanden
KON_E3	gesunde, alte Probanden mit Apolipoprotein E3-Genotyp
KON_E4	gesunde, alte Probanden mit Apolipoprotein E4-Genotyp
KONjung	junge, gesunde Probanden
MCI_E3	a-MCI-Patienten mit Apolipoprotein E3-Genotyp
MCI_E4	a-MCI-Patienten mit Apolipoprotein E4-Genotyp
MCI	alle a-MCI-Patienten

MCI_kon	a-MCI-Patienten in der Kontrollgruppe zum Training
MCI_tr	aMCI-Patienten mit Trainingsteilnahme
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
STAC	Scaffolding Theory of Aging and Cognition
SPM	Statistical Parametric Mapping
SWM	Spatial Working Memory
VBM	Voxelbasierte Morphometrie
VO <sub>2</sub> max/ kg	Maximale Sauerstoffaufnahme-fähigkeit pro kg
WMS-R	Wechsler Memory Scale Revised

## Abbildungen

<i>Abbildung 1.1 Überblick über kognitive Veränderungen im Lauf der Lebensspanne. Entnommen aus Park &amp; Reuter-Lorenz, 2009, S. 197.</i>	27
<i>Abbildung 1.2 Unitary and Multiple Factor Frameworks of Aging. Entnommen aus Buckner et al., 2004, S.197. Anmerkungen: Unitary Factor Framework of Ageing besagt, dass das Gedächtnis (rot) im Alter kontinuierlich nachläßt und letztendlich in einer Demenzerkrankung mündet. Bei Multiple Factor Framework of Ageing werden mehrere Faktoren (blau) außer Gedächtniseinbußen (rot) mit den Alterungsprozessen assoziiert, die nicht immer zu einer Demenz führen müssen.</i>	37
<i>Abbildung 1.3 Das Kognitive Kontinuum, adaptiert von: Petersen, R. C. (2003), S.647</i>	50
<i>Abbildung 1.4 Algorithmus der MCI Diagnose und Klassifizierung (entnommen aus Petersen, R. C. (2004), S.190)</i>	53
<i>Abbildung 1.5 Übersicht über die vermutete Ätiologie bei den MCI-Subtypen (Petersen, 2004, S. 188)</i>	55
<i>Abbildung 1.6 Multimodales Modell des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley (2000)</i>	67
<i>Abbildung 3.1 Schematische Darstellung der Transformation hämodynamischer Antwort hervorgerufen durch ein Stimulus und resultierender in BOLD-Signal (entnommen aus D’Esposito &amp; Deouell, 2003).</i>	110
<i>Abbildung 3.2 Der schematische zeitliche Verlauf der BOLD-Antwort.</i>	111
<i>Abbildung 3.3 Untersuchungsdesigns verwendet in fMRI. (A) Blockdesign, (B) Event-Related-Design, (C) Mixed Design. Abbildung nach Amarojr und Barker (2006).</i>	113
<i>Abbildung 3.4 Überblick über die SPM-Analyse (Wellcome Departement of Cognitive Neurology, London, UK, <a href="http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/intro/Figure">http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/intro/Figure</a>)</i>	116
<i>Abbildung 3.5 Schematische Darstellung des experimentellen Aufbaus von N-Back-Paradigma (Erläuterungen siehe Text).</i>	129
<i>Abbildung 3.6 Schematische Darstellung des experimentellen Aufbaus von Augenbewegungsparadigma (Erläuterungen siehe Text)</i>	132
<i>Abbildung 3.7 Beispielhafte Darstellung der Aufzeichnung der Augenbewegungsdaten mittels High Speed Video Eye-Tracker Toolbox™ von einem jungen gesunden Probanden....</i>	134
<i>Abbildung 4.1 Genauigkeit der Leistungen der jungen Kontrollgruppe (KONjung) und der älteren Kontrollgruppe (KONalt). Die Fehlerindikatoren repräsentieren SEM.</i>	179

Abbildung 4.2 Mittlere Zeit zur Aufgabelösung bei jungen gesunden Personen (KONjung) und gesunden älteren Probanden (KONalt). Die Fehlerindikatoren repräsentieren SEM. ...	179
Abbildung 4.3 Genauigkeit der Leistungen von Gruppe der gesunden älteren Probanden und Personen (KONalt) mit a-MCI (MCI). Die Fehlerindikatoren repräsentieren SEM. Die Sternchen zeigen die Signifikanzen an: **) $p < .01$ , *) $p < .05$ .....	180
Abbildung 4.4 Benötigte Zeit zur Aufgabenlösung von der älteren Kontrollgruppe (KONalt) und Personen mit a-MCI (MCI). Die Fehlerindikatoren repräsentieren SEM.....	181
Abbildung 4.5 Häufigkeitsverteilung von Genauigkeit in der 2-Back-Aufgabe bei den Probanden mit a-MCI.....	182
Abbildung 4.6 Zusammenhang zwischen der Performanz in 2-Back-Aufgabe der a-MCI-Patienten außerhalb und im Magnetresonanztomographen. Anmerkungen: rot = a-MCI-low-performers, blau = a-MCI-high-performers.....	183
Abbildung 4.7 Eine bildliche Darstellung der aktivierten kortikalen Regionen in der Gruppe der jungen gesunden Erwachsenen ( $p < 0.05$ (FWE korrigiert)). ....	184
Abbildung 4.8 Eine bildliche Darstellung der aktivierten kortikalen Regionen in der Gruppe der älteren gesunden Erwachsenen ( $p < 0.05$ (FWE korrigiert))......	186
Abbildung 4.9 Eine bildliche Darstellung der aktivierten kortikalen Regionen in der Gruppe der a-MCI-Patienten ( $p < 0.05$ (FWE korrigiert)). ....	189
Abbildung 4.10 Sagittale, koronale und axiale Ansicht der aktivierten Areale bei älteren gesunden Erwachsenen im Vergleich zu den jungen Probanden (links: BA 31, rechts: BA 29 und 30). Die Farben kodieren die T-Werte. Linke Kortexareale sind links in den Bildern abgebildet.....	192
Abbildung 4.11 Sagittale, koronale und axiale Ansicht der aktivierten Areale bei älteren gesunden Erwachsenen im Vergleich zu den a-MCI-low-performers (links: superior-ineriorer parietaler Kortex, rechts: Gyrus frontalis medius). Die Farben kodieren die T-Werte. Linke Kortexareale sind links in den Bildern abgebildet. ....	195
Abbildung 4.12 Aktivierte Gebiete bei jungen Kontrollpersonen beim Ausführen der sakkadischen Augenbewegungen ( $p < 0,05$ (FWE korrigiert)). ....	198
Abbildung 4.13 Aktivierte Gebiete bei jungen Kontrollpersonen beim Ausführen der Anti-Sakkaden ( $p < 0,05$ (FWE korrigiert)). ....	201
Abbildung 4.14 Aktivierte Gebiete bei älteren Kontrollpersonen beim Ausführen der sakkadischen Augenbewegungen ( $p < 0,05$ (FWE korrigiert)). ....	204

<i>Abbildung 4.15 Aktivierte Gebiete bei älteren Kontrollpersonen beim Ausführen der Anti-Sakkaden (<math>p &lt; 0,05</math> (FWE korrigiert)).</i>	206
<i>Abbildung 4.16 Eine bildliche Darstellung der aktivierten kortikalen Regionen in der Gruppe der älteren gesunden Erwachsenen bei Anti-Sakkaden im Vergleich zu Pro-Sakkaden (<math>p &lt; 0,001</math> (unkorrigiert)).</i>	208
<i>Abbildung 4.17 Aktivierte Gebiete bei a-MCI-Patienten beim Ausführen der sakkadischen Augenbewegungen (<math>p &lt; 0,05</math> (FWE korrigiert)).</i>	210
<i>Abbildung 4.18 Aktivierte Gebiete bei a-MCI-Patienten beim Ausführen der Anti-Sakkaden (<math>p &lt; 0,05</math> (FWE korrigiert)).</i>	212
<i>Abbildung 4.19 Aktivierte Gebiete bei a-MCI-Patienten beim Ausführen der Anti-Sakkaden im Vergleich zu den Pro-Sakkaden (<math>p &lt; 0,001</math> (unkorrigiert)).</i>	215
<i>Abbildung 4.20 Die strukturell veränderten Regionen bei älteren Erwachsenen im Vergleich zu jungen Probanden (<math>p &lt; 0,05</math> (FWE korrigiert)).</i>	220
<i>Abbildung 4.21 Veränderungen der Genauigkeit in der 0-Back-Aufgabe in der Trainings- und Kontrollgruppe im Bezug auf die Untersuchung vor und nach dem Interventions-versuch. Abkürzungen: MCI_kon = Kontrollgruppe der Personen mit a-MCI, MCI_tr = Personen mit a-MCI, die am Nordic-Walking-Training teilgenommen haben.</i>	225
<i>Abbildung 4.22 Veränderungen der Reaktionszeiten in der 0-Back-Aufgabe in der Trainings- und Kontrollgruppe im Bezug auf die Untersuchung vor und nach dem Interventionsversuch. Abkürzungen: MCI_kon = Kontrollgruppe der Personen mit a-MCI, MCI_tr = Personen mit a-MCI, die am Nordic-Walking-Training teilgenommen haben.</i>	226
<i>Abbildung 4.23 Veränderungen der Genauigkeit in der 2-Back-Aufgabe in der Trainings- und Kontrollgruppe im Bezug auf die Untersuchung vor und nach dem Interventions-versuch. Abkürzungen: MCI_kon = Kontrollgruppe der Personen mit a-MCI, MCI_tr = Personen mit a-MCI, die am Nordic-Walking-Training teilgenommen haben.</i>	226
<i>Abbildung 4.24 Veränderungen der Reaktionszeiten in der 2-Back-Aufgabe in der Trainings- und Kontrollgruppe im Bezug auf die Untersuchung vor und nach dem Interventionsversuch. Abkürzungen: MCI_kon = Kontrollgruppe der Personen mit a-MCI, MCI_tr = Personen mit a-MCI, die am Nordic-Walking-Training teilgenommen haben.</i>	227

<i>Abbildung 4.25 Prozentuale Signaländerung der BOLD–Antwort in ROIs (frontal), die nach dem Training signifikant unterschiedliche Aktivierung bei Bearbeitung der Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigten. Fehlerindikatoren repräsentieren SEM. ....</i>	
<i>Abbildung 4.26 Prozentuale Signaländerung der BOLD–Antwort in ROIs (parietal), die nach dem Training signifikant unterschiedliche Aktivierung bei Bearbeitung der Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigten. Fehlerindikatoren repräsentieren SEM. ....</i>	
<i>Abbildung 5.1 Aktivierte Areale in der Arbeitsgedächtnisaufgabe innerhalb der drei Probandengruppen (<math>p &lt; 0.05</math> (FWE korrigiert). Sicht von oben, vorne, links, hinten, rechts.....</i>	<i>243</i>
<i>Abbildung 5.2 Aktivierten Areale in der Arbeitsgedächtnisaufgabe in der Gruppe der älteren Erwachsenen im Vergleich zu den jüngeren Probanden (<math>p &lt; 0.001</math> unkorrigiert). Sicht von oben, vorne, links, hinten, rechts. ....</i>	<i>248</i>
<i>Abbildung 5.3 Aktivierten Areale in der Arbeitsgedächtnisaufgabe in der Gruppe der älteren Erwachsenen im Vergleich zu a-MCI-Patienten (<math>t</math>-Wert = 3, unkorrigiert). Sicht von oben, vorne, links, hinten, rechts. ....</i>	<i>250</i>
<i>Abbildung 5.4 Aktivierte Areale in der Arbeitsgedächtnisaufgabe in der Gruppe der älteren Erwachsenen im Vergleich zu a-MCI-low-performers (<math>p &lt; 0.001</math> korrigiert). Sicht von oben, vorne, links, hinten, rechts. ....</i>	<i>254</i>
<i>Abbildung 5.5 Neuronale Aktivierung während Ausführung der Pro-Sakkaden und der Anti-Sakkaden in den drei Probandengruppen (<math>p &lt; 0.05</math> (FWE korrigiert), <math>k = 20</math>). Sicht von oben, links, hinten, rechts. ....</i>	<i>255</i>
<i>Abbildung 5.6 Neuronale Aktivierung im Bezug auf die sakkadische Inhibition in der Gruppe der gesunden älteren Probanden (<math>p &lt; 0.001</math> (unkorrigiert). Sicht von oben, links, hinten, rechts.....</i>	<i>258</i>
<i>Abbildung 5.7 Neuronale Aktivierung im Bezug auf die sakkadische Inhibition in der Gruppe der a-MCI-Patienten (<math>p &lt; 0.001</math> (unkorrigiert). Sicht von oben, links, hinten, rechts... </i>	<i>259</i>
<i>Abbildung 5.8 Volumetrische Veränderungen aufgrund des normalen Alterns bei älteren Erwachsenen (<math>p &lt; 0.05</math> (FWE korrigiert. Sicht von links und rechts.....</i>	<i>264</i>

## Tabellen

<i>Tabelle 1.1 Richtlinien zur Diagnose von Alzheimer Demenz nach Weltgesundheitsorganisation ICD 10 .....</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 1.2 NINCDS-ADRDA-Kriterien zur Diagnostik der AD (McKahn et al., 1984).....</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 3.1 Sozialdemographische Zusammensetzung und Leistungen in der CERAD-Plus der Gruppen MCI und KONalt .....</i>	<i>92</i>
<i>Tabelle 3.2 Sozialdemographische Zusammensetzung und Leistungen in der CERAD-Plus der Sub-gruppen KONalt_E3 und KONalt_E4 .....</i>	<i>95</i>
<i>Tabelle 3.3 Sozialdemographische Zusammensetzung und Leistungen in der CERAD-Plus der Sub-gruppen MCI_E3 und MCI_E4 .....</i>	<i>97</i>
<i>Tabelle 3.4 Demographische Kennzeichen der Gruppen MCI_tr und MCI_kon.....</i>	<i>99</i>
<i>Tabelle 3.5 Baseline-Leistungen der Gruppen MCI_tr und MCI_kon erzielten in der neuropsychologischen Testbatterie .....</i>	<i>101</i>
<i>Tabelle 3.6 Baseline-Leistungen der Gruppen MCI_tr und MCI_kon erzielt im N-Back-Paradigma .....</i>	<i>102</i>
<i>Tabelle 3.8 Untertests der CERAD-Plus-Testbatterie .....</i>	<i>106</i>
<i>Tabelle 3.8 Übersicht über die in der Studie verwendeten Untertests der CANTAB.....</i>	<i>125</i>
<i>Tabelle 3.9 Methodisch-didaktischer Stundenaufbau des Nordic-Walking-Trainings .....</i>	<i>138</i>
<i>Tabelle 3.10 Erhobene Parameter der CANTAB.....</i>	<i>143</i>
<i>Tabelle 3.11 Parameter des N-Back-Paradigms.....</i>	<i>144</i>
<i>Tabelle 3.12 Parameter des Augenbewegungsparadigmas .....</i>	<i>145</i>
<i>Tabelle 3.13 Überblick über die berechneten SPM-Kontraste für N-Back-Paradigma. ....</i>	<i>150</i>
<i>Tabelle 3.14 Überblick über die berechneten SPM-Kontraste für Augenbewegungsparadigma. ....</i>	<i>151</i>
<i>Tabelle 4.1 Vergleich der Leistung der Gruppen KONjung und KONalt in CANTAB und Blockspanne.....</i>	<i>157</i>
<i>Tabelle 4.2 Vergleich der Leistung der Gruppen MCI und KONalt in CANTAB und Blockspanne.....</i>	<i>158</i>
<i>Tabelle 4.3 Vergleich der Leistung der Gruppen KONalt_E3 und KONalt_E4 in CANTAB und Blockspanne.....</i>	<i>160</i>
<i>Tabelle 4.4 Vergleich der Leistung der Gruppen MCI_E3 und MCI_E4 in CANTAB und Blockspanne.....</i>	<i>161</i>

<i>Tabelle 4.5 Vergleich der Leistungen von N-Back-Paradigmas der Gruppen KONjung und KONalt.....</i>	<i>164</i>
<i>Tabelle 4.6 Vergleich der Leistungen von N-Back-Paradigmas der Gruppen MCI und KONalt .....</i>	<i>165</i>
<i>Tabelle 4.7 Vergleich der Leistungen von N-Back-Paradigmas der Gruppen KON_E3 und KON_E4.....</i>	<i>166</i>
<i>Tabelle 4.8 Vergleich der Leistungen von N-Back-Paradigmas der Gruppen MCI_E3 und MCI_E4.....</i>	<i>167</i>
<i>Tabelle 4.9 Vergleich der Leistungen von Augenbewegungsparadigmas der Gruppen MCI und KONalt.....</i>	<i>170</i>
<i>Tabelle 4.10 Vergleich der Leistungen von Augenbewegungsparadigmas der Gruppen MCI und KONalt.....</i>	<i>172</i>
<i>Tabelle 4.11 Vergleich der Leistungen der Augenbewegungsparadigmas der Gruppen KON_E3 und KON_E4.....</i>	<i>174</i>
<i>Tabelle 4.12 Vergleich der Leistungen der Gruppen MCI_E3 und MCI_E4 im Augenbewegungsparadigmas der Gruppen MCI_E3 und MCI_E4 .....</i>	<i>175</i>
<i>Tabelle 4.13 Aktivierte Areale in der Gruppe der jungen gesunden Personen.....</i>	<i>185</i>
<i>Tabelle 4.14 Aktivierte Areale in der Gruppe der älteren gesunden Erwachsenen.....</i>	<i>187</i>
<i>Tabelle 4.15 Aktivierte Areale in der Gruppe der a-MCI-Patienten .....</i>	<i>190</i>
<i>Tabelle 4.16 Aktivierte Gebiete in der Gruppe der älteren gesunden Personen im Vergleich zu den jüngeren Probanden.....</i>	<i>192</i>
<i>Tabelle 4.17 Aktivierte Gebiete in der Gruppe der gesunden älteren erwachsenen im Vergleich zu den a-MCI-Patienten.....</i>	<i>193</i>
<i>Tabelle 4.18 Aktivierte Gebiete in der Gruppe der älteren gesunden Probanden im Vergleich zu den a-MCI-low-performers.....</i>	<i>196</i>
<i>Tabelle 4.19 Aktivierte Gebiete bei jungen Kontrollpersonen beim Ausführen der sakkadischen Augenbewegungen.....</i>	<i>199</i>
<i>Tabelle 4.20 Aktivierte Gebiete bei jungen Kontrollpersonen beim Ausführen der anti-sakkadischen Augenbewegungen.....</i>	<i>202</i>
<i>Tabelle 4.21 Aktivierte Gebiete bei gesunden älteren Probanden beim Ausführen der sakkadischen Augenbewegungen.....</i>	<i>205</i>
<i>Tabelle 4.22 Aktivierte Gebiete bei älteren gesunden Kontrollpersonen beim Ausführen der anti-sakkadischen Augenbewegungen .....</i>	<i>207</i>



<i>Tabelle 4.23 Aktivierte Gebiete bei älteren gesunden Erwachsenen bei Anti-Sakkaden im Vergleich zu Pro-Sakkaden.....</i>	<i>209</i>
<i>Tabelle 4.24 Aktivierte Gebiete bei a-MCI-Patienten beim Ausführen der sakkadischen Augenbewegungen .....</i>	<i>211</i>
<i>Tabelle 4.25 Aktivierte Gebiete bei a-MCI-Patienten beim Ausführen der anti-sakkadischen Augenbewegungen .....</i>	<i>213</i>
<i>Tabelle 4.26 Aktivierte Gebiete bei a-MCI-Patienten bei Anti-Sakkaden im Vergleich zu den Pro-Sakkaden.....</i>	<i>216</i>
<i>Tabelle 4.27 Übersicht über die funktionellen ROIs verwendeten bei den Gruppenvergleichen im Augenbewegungsparadigma .....</i>	<i>217</i>
<i>4.28 Die strukturell veränderten Regionen bei älteren Erwachsenen im Vergleich zu jungen Probanden.....</i>	<i>221</i>
<i>Tabelle 4.29 Ergebnisse der CANTAB und WMS-R im Bezug auf die Intervention .....</i>	<i>223</i>
<i>Tabelle 4.30 Übersicht über die strukturellen ROIs für die Analyse des Trainingseinfluss auf die neuronale Aktivierung.....</i>	<i>228</i>
<i>Tabelle 4.31 Ergebnisse der Analyse der Baseline-Aktivierung (% Signal Change) zwischen den Gruppen a-MCI_tr und a-MCI_kon.....</i>	<i>229</i>
<i>Tabelle 4.32 Ergebnisse der Analyse des Einflusses des körperlichen Trainings auf die neuronale Aktivierung (% Signal Change) zwischen den Gruppen a-MCI_tr und a-MCI_kon .....</i>	<i>232</i>

## **1. Theoretischer Hintergrund**

### **1.1 Kognitive Veränderungen im Alter**

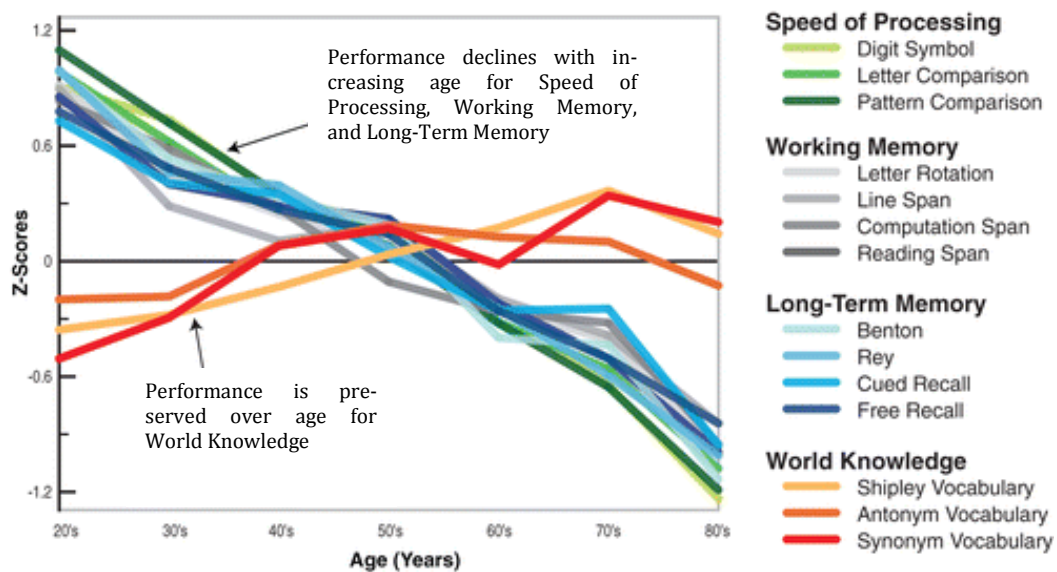
Die Erforschung alterungsbezogener Veränderungen der Kognition gehört zu einer der größten Herausforderungen für die Wissenschaft. Die größte Schwierigkeit liegt in der Vielseitigkeit neuronaler und neuropsychologischer Aberrationen des Alterns, die eine klare Abgrenzung zwischen normalen und pathologischen Alterungsprozessen erheblich erschwert. Im Folgenden wird auf die kognitiven Aspekte des Alterns sowie damit einhergehende neuronale Modifikationen eingegangen.

#### ***1.1.1 Einfluss des normalen Alterns auf die Kognition***

##### ***1.1.1.1 Neuropsychologische Befunde***

Es wurden drei Komponenten beschrieben, die alterungsbezogene Vorgänge im kognitiven Bereich erklären:

- lebenslang fortschreitende Verminderungen (*life-long declines*)
- spät im Leben auftretende Einbußen (*declines that occur late in life*)
- Leistungsfähigkeiten, die über die ganze Lebensspanne relativ stabil erhalten bleiben (*relative stability across life*) (Hedden et al., 2004).



**Abbildung 1.1 Überblick über kognitive Veränderungen im Lauf der Lebensspanne.**  
**Entnommen aus Park & Reuter-Lorenz, 2009, S. 197.**

Zu den lebenslang fortschreitenden Beeinträchtigungen gehören die Funktionen, die als Basis-Mechanismen der kognitiven Informationsverarbeitung gelten, wie beispielsweise psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit, Arbeitsgedächtnis sowie das Abrufen von Informationen aus dem episodischen Gedächtnis. Sie sind gekennzeichnet durch einen lebenslangen linearen Abfall in Folge des normalen Alterns (Andrés et al., 2000; Park et al., 2002; Kemps et al., 2006; Cornoldi et al., 2007; Sorel et al., 2008). Darüber hinaus zeigen sich alterungsbezogene Veränderungen in weiteren Bereichen exekutiver Funktionen, wie Planen (Andres et al., 2000; Sorel et al., 2008), modulierter Aufmerksamkeit (Sorel et al., 2008) und Inhibition (Andrés et al., 2000; Sweeney et al., 2001; Sorel et al., 2008).

Fähigkeiten zu Routinen sowie Tätigkeiten, die das erworbene Wissen und semantische Gedächtnis beanspruchen, zeigen dagegen bis ins hohe Alter wenig bzw. keine Abbau-tendenz (Schaie, 1996; Park et al., 2002). Es wird angenommen, dass ältere Erwachsene möglicherweise eigene Erfahrung und Kenntnisse zur Bildung effektiver Handlungs-

strategien einsetzen (Baltes et al., 1996), wohingegen die jüngeren Personen die fehlende Erfahrung durch schnellere Aufgabenlösung kompensieren (Dixon et al., 2001).

Nicht alle kognitiven Fähigkeiten werden infolge von Alterungsprozessen beeinträchtigt. Das autobiographische Gedächtnis (Fromholt et al., 2003), emotionale Kompetenzen (Happé et al., 1998) sowie das implizite Gedächtnis (La Voie et al., 1994) bleiben während des ganzen Lebens stabil.

### 1.1.1.2 Bildgebende Befunde

Alterungsprozesse gehen mit Nachlassen des Gedächtnisses und Einbußen in anderen kognitiven Domänen einher. Bildgebende Verfahren geben die Möglichkeit, alterungsassoziierten Einschränkungen in den Leistungsfähigkeiten auf der kortikalen Ebene zu erforschen. Wichtige Aufschlüsse liefern hierzu *post-mortem* sowie *in vivo* Untersuchungen lokaler hirnmorphologischer Differenzen. Durch einen kombinierten Vergleich der kognitiven Leistungsfähigkeiten und der damit verbundenen neuronalen Aktivierung zwischen den jungen und älteren Erwachsenen liefert einen wichtigen Ansatz zum Verständnis der alterungsbedingten kognitiven Veränderungen. Im Folgenden werden die Befunde zur strukturellen sowie funktionellen Bildgebung im Altern erläutert.

Im Rahmen des normalen Alterungsprozesses nimmt die Gehirnsubstanz ab dem 20. Lebensjahr mit fortschreitendem Alter ab (Raz et al., 2005). Die Ergebnisse der *post-mortem* sowie *in vivo* Studien weisen auf lokale hirnmorphologische Differenzen zwischen jungen und älteren Erwachsenen, die sich in Verminderung der Grauen Substanz widerspiegeln (Haug et al., 1991; Resnick et al., 2003). Bei normal alternden Personen nimmt die Gehirnmasse ab dem 60. Lebensjahr durchschnittlich 5-10% per Dekade ab, so dass im Alter von 70 Jahren 5%, im Alter von 80 Jahren 10% und im Alter von 90 Jahren 20% weniger von der ursprünglichen Gehirnmasse vorhanden ist (Raz et al., 2005). Dabei ist anzumerken, dass diese Veränderungen nicht auf das Absterben von Nervenzellen hindeuten, sondern auf die Abnahme der synaptischen Dichte im Altern zurückzuführen sind (Terry, 2000). Die altersbedingte Degeneration ist vor allem durch

Atrophie der neokortikalen Gyri und Erweiterung der Sulci mit korrespondierendem sekundärem Vergrößern der Ventrikel gekennzeichnet. Allerdings sind die regionalen Veränderungen der Hirnvolumina nicht uniform. So betrifft die Mehrzahl des Gewebeverlustes überwiegend den Frontallappen, obwohl auch die Volumina der Parietal- (PL) und Temporallappen (MTL) durch den Einfluss normaler bzw. pathologischer Alterungsprozesse vermindert werden (Haug et al., 1991; Resnick et al., 2003; Kalpouzos et al., 2009; Tamnes et al., 2010). Dabei bleiben andere Regionen, wie beispielsweise okzipitaler oder limbischer Kortex, unbeeinträchtigt (Kalpouzos et al., 2009).

Die Befunde der funktionellen bildgebenden Verfahren liefern Hinweise dafür, dass sowohl bei jungen als auch älteren Erwachsenen ähnliche Aktivierungsmuster beim Lösen kognitiver Aufgaben auftreten, wobei sich Differenzen in dem Ausmaß der neuronalen Aktivierung zeigen (Grady, 2009). Dementsprechend bleiben die grundlegenden kortikalen Systeme im hohen Alter erhalten, wobei möglicherweise zusätzliche kognitive Ressourcen und kompensatorische Mechanismen eingesetzt werden, um die Aufgaben zu bewältigen (Grady, 2009).

Die Ergebnisse neurofunktioneller Studien unterstützen die Modelle, die auf die Rolle des präfrontalen Kortex in alterungsbedingten Veränderungen der Gedächtnisfunktionen hindeuten. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass der Abruf von Gedächtnisinhalten bei jüngeren Personen mit der Aktivierung im rechten präfrontalen Kortex assoziiert wird, wobei ältere Personen zusätzliche co-laterale Hirnareale rekrutieren (Grady et al., 1998; Rypma et al., 2001). Laut einigen Studien nimmt präfrontale Aktivierung beim Altern zu, wenn eine arbeitsgedächtnis-bezogene Aufgabe lediglich das Speichern von Informationen beansprucht, wohingegen eine verminderte Aktivierung bei Aufgaben zu höheren exekutiven Funktionen beobachtet wurde (Langley et al., 2000; Rypma et al., 2000; Cabeza et al., 2002; Logan et al., 2002). McEvoy & Pellouchoud (2001) konnten in ihrer Studie zeigen, dass normale Alterungsprozesse zudem mit Veränderungen im fronto-parietalen Netzwerk assoziiert werden, die einen elementaren Stellenwert für die Funktion des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses einnehmen. Demzufolge

scheinen jüngere Personen zur Aufgabenlösung eine Strategie zu benutzen, die parietale Areale für die räumliche Informationsverarbeitung beansprucht. Die älteren Personen verwenden dagegen eine Strategie, bei der vermehrt die frontalen Regionen aktiviert werden (McEvoy et al., 2001). Cabeza et al. (2004) weist darauf hin, dass dieses Aktivierungsmuster funktionelle Kompensationsmechanismen reflektiert. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass ältere Personen in Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis, zur visuellen Aufmerksamkeit und zum episodischen Gedächtnis geringere okzipitale, jedoch verstärkte präfrontale und parietale Aktivierung zeigen. Die okzipitalen Veränderungen sind konsistent mit den Befunden, dass die sensorische Verarbeitung mit dem Alter abnimmt (Cabeza, et al. 2004). Weiterhin weisen ältere Probanden in Arbeitsgedächtnis- und Aufmerksamkeits bezogenen Aufgaben bilaterale Aktivierungsmuster in präfrontalen Hirnarealen auf (Cabeza, et al. 2004; Rypma et al., 2001). Diese Befunde stimmen mit dem Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults (HAROLD) Modell überein (Cabeza, 2002). Das Modell besagt, dass die mit kognitiven Leistungsfähigkeiten assoziierten präfrontalen Aktivierungsmuster bei älteren Erwachsenen eine Tendenz zur weniger Asymmetrie bzw. zur geringeren Lateralisierung manifestieren (Rypma et al., 2001; Cabeza et al., 2002; Dolcos et al., 2002). Cabeza (2002) postuliert, dass diese altersassoziierte Reduktion der hemisphärischen Asymmetrie durch kompensatorische Mechanismen erklärt werden könnte bzw. den Entdifferenzierungsprozess (*dedifferentiation*)<sup>1</sup> beim Rekrutieren zusätzlicher neuronalen Systeme widerspiegelt. Dabei ist der Ursprung dieses Mechanismus nicht bekannt. So wurde bisher nicht aufgeklärt, ob es sich dabei um kognitive oder eher neuronale Prozesse handelt und ob diese Veränderungen nur in bestimmten Regionen oder Netzwerken auffindbar sind.

---

<sup>1</sup> Ein Begriff zur Beschreibung den altersbedingten funktionellen Veränderungen im Gehirn. Laut *dedifferentiation*-Hypothese werden für Bearbeitung kognitiver Aufgaben Areale aktiviert, die normalerweise für andere Funktionen spezifisch sind. Hierbei handelt sich jedoch nicht um kompensatorische neuronale Überrekrutierung (Reuter-Lorenz & Park, 2010).

Im Bezug auf Aufgaben zum episodischen Gedächtnis wurde bei älteren Probanden eine verminderte Aktivierung des Hippocampus gemessen, wohingegen eine höhere Aktivität bei Aufgaben zum Wiedererkennen von vertrauten Objekten in Gyrus parahippocampalis auftrat (Cabeza et al., 2004; Daselaar et al., 2006). Laut Cabeza et al. (2004) können derartige alterungsassoziierten hippocampale Veränderungen einen globalen Effekt auf die Kognition ausüben.

Dabei ist nach wie vor unklar, welcher Natur die Diskrepanzen zwischen älteren und jüngeren Erwachsenen auf der neurofunktionellen Ebene sind. Altersbedingte verminderte kortikale Aktivierung könnte durch unterschiedliche Faktoren verursacht werden. Dazu gehören beispielsweise Aktivität in kleineren neuronalen Populationen, größere Varianz oder verminderte Synchronisation von neuronaler Aktivität, reduzierte Ausschüttung von Neurotransmitter, Veränderungen der neuronalen metabolischen Prozessen oder Störung der afferenten exzitatorischen Verbindungen. Die mit dem Altern zunehmende kortikale Aktivierung könnte dagegen aufgrund Störungen der inhibitorischen Konnektivitäten auftreten (vgl. Hedden, 2004).

Studien mit Hilfe von Diffusion Tensor Imaging (DTI)<sup>2</sup> zeigten im präfrontalem Kortex (PFC) sowie dem anteriorem Corpus Collosum (ACC) die größten alterungsbezogenen Veränderungen an weißen Substanz (Bartzokis et al., 2003; Head et al., 2004), wobei alle Gehirnnareale einen bestimmten Abbau der weißen Substanz im höheren Alter aufweisen (O'Sullivan et al., 2001; Head et al., 2004). Diese Alterationen werden mit verschlechterten Leistungen in Verarbeitungsgeschwindigkeit, in exekutiver Funktionen und in unmittelbarem sowie verzögertem Abrufen von neu erlernten Informationen,

---

<sup>2</sup> Es ist ein nicht invasives bildgebendes Verfahren der MRT, das die Möglichkeit bietet, in vielen Hirnbereichen anhand der gemessenen Diffusionseigenschaften die Orientierung der Nervenfasern zu bestimmen und damit der Verlauf von Nervenfaserverbindungen zu rekonstruieren. Somit werden die Rückschlüsse auf die zelluläre Struktur und Organisation, sowie krankhafte Veränderungen im Gehirn gezogen (Le Bihan et al., 2001).

jedoch nicht mit Nachlassen von globalem Intelligenz Quotienten (IQ), assoziiert (Gunning-Dixon et al., 2000). Demnach unterstützen diese Befunde die Hypothese, dass alterungsassoziierten Veränderungen in grauer und weißer Substanz des PFC die kognitiven Einbußen auf der Verhaltensebene im Verlauf des normalen Alterns verursachen (Hedden et al., 2004). Der altersbedingte Abbau der weißen Substanz beeinflusst möglicherweise die Interaktion des PFC mit Strukturen wie dem Hippocampus und Striatum (Raz 2004). Im Gegensatz zum relativ starken Abbau der Weißen Substanz im PFC zeigten Studien des Hippocampus sowie dem benachbarten medialen temporalen Lappen (MTL) relativ geringe altersbezogene Veränderungen bei nicht dementen Personen (Raz, 2004).

Diese Befunde weisen darauf hin, dass globale sowie spezifische neuronale Faktoren eine wichtige Rolle im kognitiven Altern spielen (Cabeza et al. 2004). Des Weiteren erweisen sich die Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen kognitiven Leistungen und kortikaler Aktivierung, sowie zwischen strukturellen und funktionellen Befunden als besonders wichtig, um die alterungsassoziierten Veränderungen nachvollziehen zu können (Langley et al., 2000).

### *1.1.1.3 Rolle der Interindividuellen Differenzen im Alterungsprozess*

Es wird immer noch debattiert, ob erhöhte, altersassoziierte Varianz in Leistungen als ein Indikator für pathologische Alterungsprozesse hinzugezogen werden kann. Dabei werden die individuellen Differenzen sowohl in neuropsychologischen als auch in neurofunktionellen Befunden sichtbar (für einen Überblick: Hedden & Gabrieli, 2004; Bishop, 2010).

Allerdings kann diese Varianz nur im Zusammenhang mit bestimmten kognitiven Leistungen beobachtet werden. So zeigen sich keine leistungsspezifischen Unterschiede auf der kortikalen Ebene im Bezug auf Aufgaben zum episodischen Gedächtnis. Dahinge-



gen werden in der Literatur unterschiedliche neuronale Aktivierungsmuster bei Bearbeitung von Aufgaben berichtet, die so genannten frontale Funktionen beanspruchen, wie beispielsweise exekutive Funktionen (Glisky et al., 2001; Davidson et al., 2002; Osaka et al., 2003; Osaka et al., 2004; Nagel et al., 2009).

Bei jüngeren Erwachsenen war eine erhöhte Aktivierung frontaler Areale mit Abnahme der Reaktionszeiten in einer Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis assoziiert, wobei dies bei älteren Probanden mit längeren Reaktionszeiten beobachtet wurde (Rypma et al., 2000). Diese Befunde liefern Hinweise dafür, dass altersbedingte Einbußen neuronaler Korrelate die Effizienz der Informationsverarbeitung beeinflussen können. Zudem scheint eine ausgeprägte kortikale Aktivierung für die ältere Gruppe unabdingbar zu sein, um mit jüngeren Personen vergleichbare Leistungen zu erzielen (Rypma et al., 2000).

Darüber hinaus bestehen bei älteren Erwachsenen Hinweise auf eine erhöhte kortikale Aktivierung des PFC, wobei dies lediglich bei denjenigen Personen sichtbar wird, die höhere Leistungsfähigkeiten aufweisen (Cabeza et al., 2002; Park et al., 2009; für einen Überblick: Bishop, 2010). Eine der möglichen Erklärungen dieses Aktivierungsmusters kann darin bestehen, dass die älteren Probanden mit hohen Leistungen kompensatorische Mechanismen aktivieren können. Bei deren schlechter abschneidenden Altersgenossen dagegen treten möglicherweise Inhibitionsprobleme auf, die sich in verminderter kortikaler Aktivierung bzw. nicht selektiver Rekrutierung zusätzlicher neuronalen Systemen manifestieren (Hedden et al., 2004; Andrews-Hanna et al., 2007; Bishop et al., 2010).

Zu ähnlichen Ergebnissen sind beispielsweise Cabeza et al. (2002) in einer PET-Studie<sup>3</sup> gekommen. Während einige ältere Erwachsene signifikante kognitive Defizite aufwie-

---

<sup>3</sup> Eine bildgebende Technik zur Untersuchung der Gehirnfunktionen. Hierzu repräsentieren die erzeugten Bilder die räumliche Verteilung der Radionuklide (Tracer), die dem Patienten injiziert werden. Dabei bildet der Annihilationsprozess die physikalischen Grundlagen von PET (Phelps et al., 1975).

sen, verfügten andere über mit jüngeren Personen vergleichbaren Leistungsfähigkeiten (Cabeza et al., 2002). Es wurde zudem gezeigt, dass der PFC in älteren Personen mit schlechteren Gedächtnis-Leistungen eine wie bei jüngeren Personen beobachtete Aktivierung aufweist. Die gut abschneidenden älteren Erwachsenen zeigten dahingegen ein breiteres, bilaterales Aktivierungsmuster. Diese Befunde deuten darauf hin, dass – übereinstimmend mit dem HAROLD-Modell – ältere Probanden mit guten Leistungen eine neuronale Reduktion der hemisphärischen Asymmetrie manifestieren, die möglicherweise plastische Reorganisation der neurokognitiven Netzwerke widerspiegelt (Cabeza et al., 2002; Cabeza, 2002b).

Auf unterschiedliche kortikale Aktivierungsmuster in Abhängigkeit von erbrachten Leistungen in Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis weisen Nagel et al. (2009) hin. Hierbei konnten die Befunde zu „Jugend“-ähnlicher neuronaler Aktivierung bei besser abschneidenden Erwachsenen bestätigt werden (Nagel et al., 2009). Zudem betont diese Studie, dass die Berücksichtigung der Variabilität in den Leistungsfähigkeiten, insbesondere bei älteren Erwachsenen, einen wichtigen Ansatz zur Erfassung der neurokortikalen Aktivität im Verlauf des Alterungsprozesses liefert (Nagel et al., 2009).

Zudem kann sich bei der Bearbeitung Aufgaben zur exekutiven Funktionen bei älteren Erwachsenen ein Deaktivierungsmuster auf der neuronalen Ebene zeigen (Reuter-Lorenz et al., 1999; Cappell et al., 2010). Laut der CRUNCH-Hypothese (*The compensation-related utilization of neural circuits hypothesis*) ist es auf die unterschiedlichen neuronalen Ressourcen zurückzuführen, die die älteren Erwachsenen je nach der Aufgabeschwierigkeit einsetzen können. Demnach tritt eine Überrekrutierung der kortikalen Areale bei den Tasks auf, die kognitiv relativ wenig anspruchsvoll sind. Steigt die kognitive Anforderung an, so wird eine Deaktivierung auf der kortikallen Ebene gemeinsam mit schlechterem Performanz bei älteren Erwachsenen beobachtet (Reuter-Lorenz et al., 2008). Darüber hinaus wird in diesem Modell darauf hingewiesen, dass jede Person über unterschiedlich viele kortikalen „Reserven“ verfügt (Stern, 2006, 2009; Reuter-Lorenz et al., 2010). Dies steht im Einklang mit der *Scaffolding Theory of Aging and Cognition* (STAC), die schlechtere Leistungsfähigkeiten der älteren

Personen durch Defizite an neuronalen Ressourcen in Verbindung setzt (Reuter-Lorenz et al., 2010).

Zusammenfassend lässt sich aus verschiedenen Studien erschließen, dass Zunahmen an Heterogenität in der Leistungsfähigkeit und deren zu Grunde liegenden, neurofunktionalen Veränderungen im Alterungsprozess eintreten. Individuelle Differenzen im normalen Altern können mit der Variabilität in der Integration vom PFC assoziiert werden bzw. es bestehen möglicherweise interpersonelle Unterschiede in der Suszeptibilität zur Ausbildung von Alzheimer Demenz (Hedden & Gabrieli, 2004). Daher ergibt sich Frage in welchem Ausmaß die interindividuelle Variabilität auf der verhaltens-, genetik-, sowie neuronal-bezogenen Ebene die normalen bzw. pathologischen Alterungseffekte widerspiegeln können.

Die Untersuchung dieser Paradigmen erlaubt es, Faktoren für das normale Altern zu determinieren sowie unvermeidbare Einbußen von altersbedingten, kognitiven Fähigkeiten zu erklären. Weiterhin liefern die Befunde weitere Hinweise für die Ursache, weshalb einige ältere Erwachsene an einer Demenz erkranken, währenddessen andere eine Resistenz gegen diese Krankheit aufweisen (Hedden et al., 2004).

### ***1.1.2 Einfluss des pathologischen Alterns auf die Kognition***

#### ***1.1.2.1 Hypothesen zu pathologischen Alterungsprozessen***

Mit dem zunehmenden Anteil älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung nehmen auch diejenigen Erkrankungen zu, die eine deutliche Altersassoziation aufweisen. Dazu gehören dementielle Syndrome, die nach ICD-10 (*The International Classification of Diseases, 10th Revision*) in drei Gruppen untergliedert werden können:

- (I) Demenz bei Alzheimer-Krankheit (F00.-),
- (II) Vaskuläre Demenz (F01.-)
- (III) Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheiten (F02.-)

In Bestrebungen die neurobiologische Aspekte des Alterns zu verstehen, wird versucht, normale und pathologische Alterungseffekte voneinander zu trennen, was zur Entwicklung therapeutischer Maßnahmen der dementiellen Syndrome beitragen kann. Zu den größten Schwierigkeiten gehören unterschiedliche Ätiologien verschiedener dementiellen Veränderungen im Alter sowie interindividuelle Differenzen, die bei normal alternenden Erwachsenen nachgewiesen wurden (Hedden et al., 2004; Bishop et al., 2010).

Die Ursachen der Demenzerkrankung sind nach wie vor unbekannt. Eine mögliche Pathogenese der Demenzerkrankungen ist das Vorliegen einer spezifischen neurodegenerativen Erkrankung. Ätiologisch wird hier eine spezifische Krankheit zugrunde gelegt, die grundsätzlich unabhängig von den oben erwähnten Alterungsprozessen auftritt. Die Tatsache, dass sie dennoch häufig bei alten Menschen auftritt, wird durch eine lange subklinische Entwicklungszeit erklärt. Deshalb kann solch eine Krankheit nur bei Denjenigen festgestellt werden, die ein hohes Alter erreichen. Diese Tatsache wird in der *Spezifitätshypothese (Multiple Factor Framework of Aging)* integriert. Dementsprechend gilt ein altersassoziierter Nachlassen der kognitiver Leistungen als pathologisch d.h. als Demenz, sobald die alltägliche Lebensführung beeinträchtigt wird. Weiterhin spricht man von der *Kontinuitätshypothese (Unitary Factor Framework of Aging)*. Sie besagt, dass der normale Alterungsprozess von unbeeinträchtigter Kognition über Vorstufen wie MCI schließlich zu einer Demenz führt, wobei deren Erscheinung vom individuellen Alterungsprozesses und der Lebensdauer abhängt. Jedoch ist immer noch unklar, ob der normale Alterungsprozess bei ausreichend langer Lebensdauer kontinuierlich fortschreitet und immer in einer bestimmten Demenz endet (Helmchen et al., 1998; Buckner, 2004).

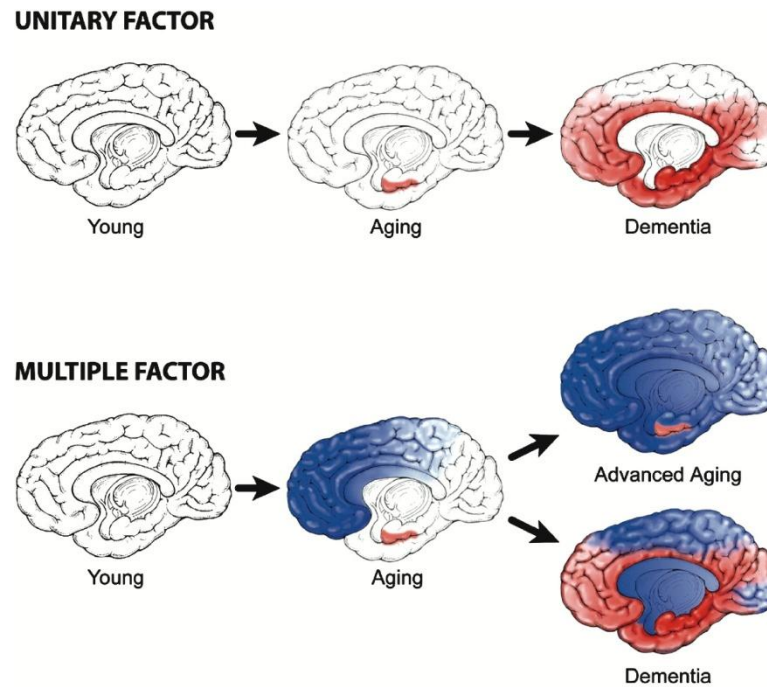


Abbildung 1.2 Unitary and Multiple Factor Frameworks of Aging. Entnommen aus Buckner et al., 2004, S.197. Anmerkungen: Unitary Factor Framework of Ageing besagt, dass das Gedächtnis (rot) im Alter kontinuierlich nachläßt und letztendlich in einer Demenzerkrankung mündet. Bei Multiple Factor Framework of Ageing werden mehrere Faktoren (blau) außer Gedächtniseinbußen (rot) mit den Alterungsprozessen assoziiert, die nicht immer zu einer Demenz führen müssen.

Zu den häufigsten Demenzerkrankungen zählt Alzheimer Demenz (AD), durch die ungefähr 60 Prozent aller dementiellen Syndrome hervorgerufen werden (Ferri et al., 2005). Daher liegt der Fokus der vorliegenden Erläuterungen in der Darstellung von pathologischen Alterungseffekten bei AD. Ähnlich zu den normalen Alterungsprozessen äußern sich die pathologischen Alterungseffekte sowohl auf der behavioralen als auch neuronaler Ebene. Auf beide Aspekte wird deshalb im Folgenden eingegangen.

#### 1.1.2.2 Diagnose der Demenzerkrankungen

Die Verfahren zur Demenzdiagnose sind gut etabliert, obwohl mehrere krankheitsdefinierende Marker in Betracht gezogen werden müssen. So besteht die Diagnosestellung

aus einer Kombination von neuropsychologischen und bildgebenden Testungen sowie laborchemischen Untersuchungen (Hampel et al., 2003).

Die Basis der diagnostischen Kriterien liefern Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation ICD 10 (vgl. Tabelle 1.1) sowie der Kriterienkatalog der NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke / Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*; McKhann et al., (1984), vgl. Tabelle 1.2).

***Tabelle 1.1 Richtlinien zur Diagnose von Alzheimer Demenz nach Weltgesundheitsorganisation ICD 10***

- ❖ Abnahme des Gedächtnisses und einer anderen kognitiven Fähigkeit mit erheblichen Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens
- ❖ Bewusstseinsklarheit
- ❖ Dauer der Symptomatik mindestens 6 Monate
- ❖ Schleichender Beginn mit langsamer Verschlechterung
- ❖ Fehlen klinischer Hinweise oder spezieller Untersuchungsbefunde, die auf eine System- oder Hirnerkrankung hinweisen, welche eine Demenz verursachen kann  
Fehlen eines plötzlichen Beginns oder neurologischer Herdzeichen in der Frühphase der Krankheit

**Tabelle 1.2** *NINCDS-ADRDA-Kriterien zur Diagnostik der AD (McKahn et al., 1984)*

<p>1. Klinische Kriterien für die Diagnose einer wahrscheinlichen AD:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>❖ Durch klinische Untersuchung diagnostizierte Demenz, festgehalten durch den MMST, die Blessed-Demenz-Skala oder eine ähnliche Untersuchung und durch neuropsychologische Tests bestätigt</li><li>❖ Defizite in zwei oder mehr kognitiven Bereichen</li><li>❖ Keine Bewusstseinsstörung</li><li>❖ Progrediente Verschlechterung von Gedächtnis und anderen kognitiven Bereichen</li><li>❖ Auftreten zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr, am häufigsten nach dem 65. Lebensjahr</li><li>❖ Ausschluss anderer systemischer oder hirnnorganischer Erkrankungen, die ihrerseits die progredienten Störungen von Gedächtnis und Kognition erklären könnten.</li></ul>
<p>2. Die Diagnose einer wahrscheinlichen AD wird gestützt durch:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>❖ Progrediente Verschlechterung spezifischer kognitiver Leistungen wie Sprache (Aphasie), motorische Fertigkeiten (Apraxie) und Wahrnehmung (Agnosie)</li><li>❖ Beeinträchtigung in Aktivitäten des Alltags und Verhaltensänderungen</li><li>❖ Positive Familienanamnese ähnlicher Erkrankungen, vor allem wenn sie neuropathologisch nachgewiesen wurden</li><li>❖ Zusatzuntersuchungen:<ul style="list-style-type: none"><li>• Liquorbefund normal in den Standarduntersuchungen</li><li>• Normales oder lediglich unspezifisch verändertes EEG, z.B. in Form vermehrten Auftretens langsamer Wellen</li><li>• Nachweis einer progressiven zerebralen Atrophie in wiederholt durchgeführten CT-Untersuchungen</li></ul></li></ul>

**Fortsetzung auf der nächsten Seite**

3. Weitere unterstützende Befunde, wenn andere Demenzursachen ausgeschlossen sind:

- ❖ Plateaus im Verlauf der Erkrankung
- ❖ Begleitsymptome wie Depression, Schlaflosigkeit, Wahnvorstellungen, Katastrophenreaktion mit verbalen, emotionalen oder physischen Erregungszuständen, sexuelle Störungen, Inkontinenz und Gewichtsverlust
- ❖ Krampfanfälle in fortgeschrittenen Stadien
- ❖ Neurologische Auffälligkeiten bei einigen Patienten, besonders im fortgeschrittenen Stadium, einschließlich motorischer Symptome wie erhöhter Muskeltonus, Myoklonus oder Gangstörungen
- ❖ Altersentsprechend unauffällige CT

4. Kriterien die die Diagnose einer wahrscheinlichen AD unsicher oder unwahrscheinlich machen:

- ❖ Ein plötzlicher Beginn
- ❖ Fokale neurologische Zeichen wie Hemiparese, Sensibilitätsstörungen, Gesichtsfeldausfälle und Koordinationsstörungen im frühen Stadium
- ❖ Krampfanfälle oder Gangstörungen zu Beginn oder in der Anfangsphase der Krankheit

5. Die klinische Diagnose einer möglichen AD kann erfolgen:

- ❖ Auf der Grundlage eines demenziellen Syndroms in Abwesenheit anderer neurologischer, psychiatrischer oder systemischer Erkrankungen, die eine demenzielle Erkrankung verursachen können und bei Abweichung vom typischen Bild, hinsichtlich des Beginns, der Symptome oder des Verlaufs
- ❖ Bei Vorliegen einer zweiten systemischen oder zerebralen Erkrankung, die zwar für sich genommen eine Demenz verursachen kann, die sich aber im speziellen Fall nicht ausreichend erklären lässt.
- ❖ In wissenschaftlichen Untersuchungen, wenn eine isolierte, schrittweise progrediente, schwere Beeinträchtigung beim Fehlen anderer identifizierbarer Ursachen besteht.

**Fortsetzung auf der nächsten Seite**



6. Diagnosekriterien für eine gesicherte AD sind:

- ❖ Die klinischen Kriterien für eine wahrscheinliche AD und entsprechende histopathologische Befunde in der Biopsie/Autopsie

7. Die Klassifikation der AD für wissenschaftliche Zwecke sollte Merkmale bestimmen, die eventuell Subtypen der Erkrankung differenzieren:

- ❖ Familiäres Vorkommen
- ❖ Beginn vor dem 65. Lebensjahr
- ❖ Vorliegen einer Trisomie 21
- ❖ Gemeinsames Auftreten mit anderen relevanten Erkrankungen wie z.B. Morbus Parkinson

#### *1.1.2.3 Neuropsychologische Befunde*

Die Defizite des episodischen und semantischen Gedächtnisses in AD wurden gut dokumentiert (Nebes et al., 1984; Nebes, 1989; Hodges et al., 1992; Greene et al., 1996; Bäckman et al., 2001). Es bestehen jedoch widersprüchliche Befunde hinsichtlich Einbußen, die AD-Patienten im exekutiven Bereich aufweisen. So berichtet Broks et al. (1996) diese Auffälligkeiten lediglich im fortgeschrittenem Stadium einer AD. McGuinness et al. (2009) zeigten dagegen Einbußen in exekutiven Funktionen in frühem, mittlerem sowie fortgeschrittenem Stadium der Alzheimer Demenz. Dazu gehören Beeinträchtigungen in verbaler Flüssigkeit, *delayed alternation* sowie in dem Arbeitsgedächtnis, strategischem Planen, zielgerichtetem Verhalten und in der Impulskontrolle. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Lafleche & Albert (1995), die bei AD-Patienten auf Störungen der Informationsverarbeitungsprozessen, geteilter Aufmerksamkeit sowie Selbstregulation, die intakte exekutive Funktionen voraussetzen, hinweisen. Die Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses konnten beispielsweise in Studien von Baddeley et al. (1991), Huntley et al. (2010) sowie Lee (2010) gezeigt werden. Baudic et al. (2006) berichten zusätzlich zudem über Störungen des Kurzzeitgedächtnisses und der Daueraufmerksamkeit. Das Nachlassen der inhibitorischen Fähigkeiten im Verlauf der

AD konnten mit Hilfe von Aufgaben zur sakkadischen Augenbewegungen gezeigt werden (Fletcher et al., 1986; Currie et al., 1991; Sweeney et al., 2001; Crawford et al., 2005). Zudem haben sich okulomotorische Paradigmen bei der Unterscheidung zwischen verschiedenen Typen der Demenzen und anderen Formen degenerativer Störungen als hilfreich erwiesen, da diese Krankheiten jeweils andere Beeinträchtigungsmuster der Augenbewegungen manifestierten (Garbutt et al., 2008).

In den longitudinalen Studien wird versucht, den Beginn des pathologischen Alterns zu erfassen. So weisen Hall et al. (2000) auf einen Wendepunkt in Leistungen im episodischen Gedächtnis 5 Jahre vor einer AD-Diagnose. Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen manifestieren sich dagegen 2 bis 3 Jahre vor Demenzbeginn (Grober et al., 2008). Ebenso zeigen sich Auffälligkeiten in visuell-räumlichen Leistungsfähigkeiten 3 Jahre vor dem Erkranken, gefolgt von Nachlassen der Leistungen im Arbeitsgedächtnis bis zu einem Jahr vor klinischen Diagnose von AD (Johnson et al., 2009). Es bestehen Hinweise dafür, dass alleine die Untersuchung der Dysfunktionen des episodischen Gedächtnisses für die Erfassung des präklinischen Stadiums von AD nicht genügend sensitiv ist (Twamley et al., 2006; Johnson et al., 2009).

### *1.1.2.4 Bildgebende Befunde*

Die gewebespezifischen- und volumetrischen Veränderungen in den unterschiedlichen Alterungsvorgängen sowie die Funktionsweise bestimmter Hirnregionen lassen sich durch zwei Prozesse erklären. Als Erstes kommt die altersbedingte fronto-striatale Dysfunktion zum Vorschein (Greenwood, 2000), die mit Aberrationen neurokognitiver Prozesse im Verlauf des normalen Alterns assoziiert wird. Die zweite Komponente manifestiert sich in pathologischen Veränderungen, die hauptsächlich aufgrund der AD auftreten (Hedden, 2004).

So zeigt sich im Anfangsstadium des Störungsbildes in AD eine volumetrische Verminderung des entorhinalen Kortex (Dickerson et al., 2001), einem Knotenpunkt zwischen Hippocampus und des Neocortex, der eine wichtige Rolle in autobiographischem, de-

klarativem und episodischem Gedächtnis sowie in räumlicher Orientierung spielt (Hafting et al., 2005; Jacobs et al., 2010).

Sowohl im Frühstadium der AD-Patienten als auch in anderen Demenzen wird eine Atrophie des Hippocampus beobachtet (Braak et al., 1991; Teipel et al., 2003). Außerdem konnte bei Patienten mit AD eine Verminderung des Gyrus parahippocampalis (Van Hoesen et al., 2000; Thangavel et al., 2008) sowie der Amygdala (Laakso et al., 1995) nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu den normal alternden Erwachsenen zeigt sich die ausgeprägteste Degeneration nicht in den lateralen, sondern in den inferioren Regionen des PFC (Salat et al., 2001).

Es bestehen kontroverse Befunde zu den Alterungseffekten der weißen Substanz, die spezifisch bei AD auftreten. Niedrigeren Werte in der fraktionellen Anisotropie<sup>4</sup> konnten bei AD-Patienten im Corpus Callosum, im Cingulum (Rose et al., 2000; Bozzali et al., 2002), sowie im frontalen (Martin et al., 2010), temporalen und parietalen Kortex (Huang et al., 2007) gefunden werden, was auf den Verlust von Axonen bzw. eine Verminderung von Myelin zurückgeführt werden kann. Head et al. (2004) konnten dagegen keine selektiven Veränderungen der weißen Substanz in frontalen Arealen bei AD nachweisen.

In Verbindung mit neuropsychologischen Untersuchungsmethoden werden zur Diagnose von AD auch neurofunktionelle Verfahren herangezogen, die der Darstellung des

---

<sup>4</sup> Fraktionelle Anisotropie (FA) – gibt das Ausmaß der Anisotropie, d.h. der Richtungsabhängigkeit der Wasserdiffusion an. Dabei ist anzumerken, dass in der weißen Substanz die Diffusion der Wassermoleküle parallel zu den Nervenfasern größer als senkrecht zu ihnen ist. Bei der Annahme, dass die Richtung der stärksten Diffusion mit der Faserrichtung übereinstimmt, kann so die Richtung von Faserbündeln (Faserintegrität) ermittelt werden. Falls Abweichungen in der mikrostrukturellen Gehirnmorphologie entstehen, verändern sich die messbaren Werte der Anisotropie in den betroffenen Regionen (McEwen and Magarinos 2001; Sykova 2004).

kortikalen Metabolismus dienen. Insbesondere finden in diesem Zusammenhang Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)<sup>5</sup> und Positron Emission Tomography (PET) ihre Anwendung. Dementsprechend wird Tc-99m HMPAO SPECT als eine wichtige Technik zur Differenzialdiagnose von Demenz (Matsuda, 2007) verwendet. Ähnliche Ergebnisse konnten mit Hilfe von <sup>11</sup>C Pittsburgh Compound B (PiB)-PET erzielt werden (Jack et al., 2008).

Die Befunde der fMRI-Studien<sup>6</sup> weisen ebenfalls auf unterschiedliche kortikale Aktivierungsmuster bei Patienten mit AD hin. So wurde bei AD-Patienten im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollpersonen während einer Gedächtnisaufgabe zur Enkodierung und Wiedererkennung von Objekten eine reduzierte neuronale Antwort im MTL (Machulda et al., 2003; Golby et al., 2005; Dickerson et al., 2008; Jack et al., 2008) und Gyrus fusiformis (Golby et al., 2005) gemessen. Zudem wurde bei AD-Patienten beim Lösen einer Gedächtnisaufgabe zur konzeptuellen Informationen über Tiere und Gebrauchsgegenstände eine reduzierte kortikale Aktivierung in linkem posterolateralem temporalem und inferiorem parietalem Kortex gezeigt (Grossman et al., 2003). Dabei wird betont, dass kategorie-neutrale sowie kategorie-spezifische Komponenten des Modells zum semantischen Gedächtnis in AD Beeinträchtigungen zeigen (Grossman et al., 2003). Weiterhin konnte bei pathologisch alternden Erwachsenen beispielsweise eine erhöhte neuronale Aktivierung im Bezug auf visuell-räumliche Leistungsfähigkeiten im rechten mittleren temporalen Gyrus gezeigt werden, wohingegen die parieto-okzipitalen sowie frontalen Areale eine geringere Aktivierung hervorriefen (Vannini et al., 2008). Diese Befunden wurden in einer Studie von Thiyagesh et al. (2009) repliziert. So konnte eine Hypoaktivierung beim Lösen einer visuell-räumlichen Aufgabe im parieto-okzipitalen

---

<sup>5</sup> Ein bildegebendes Verfahren, mit Hilfe dessen die Verteilung der Radiopharmakons im Gehirn untersucht werden kann und somit sich die Schlüsse auf die Gehirnfunktionen ziehen lassen (Holman et al., 1992).

<sup>6</sup> Für eine genaue Beschreibung der Methode siehe 3.3.2

Kortex sowie in prämotorischen Arealen gezeigt werden, wobei eine Hyperaktivierung in inferioren parietalen Arealen auftrat (Thiyagesh et al., 2009).

Auf eine Notwendigkeit der Implementierung von bildgebenden Verfahren bei der Früherkennung bzw. Bestätigung der Diagnose von AD weist Dubois et al. (2007) hin. Der Grund dafür ist, dass trotz genauer Kriterien zur Diagnostik von AD eine definitive Diagnose nur *post mortem* anhand typischer neuropathologischen Veränderungen gestellt werden kann. Allerdings muss die differenzialdiagnostische Wertigkeit der revidierten Kriterien von Dubois überprüft werden (Wolf, 2009).

#### *1.1.2.5 Rolle der neurogenetischen Befunde*

In klinischen Verlaufsbeobachtungen konnten einige biologische Risikomarker für Entwicklung einer Alzheimer-Demenz identifiziert werden. Einer dieser Marker ist die Präsenz eines oder beider Apolipoprotein-E4-Allele (Blacker et al., 2003; Sando et al., 2008; Kim et al., 2009). Das ApoE-Gen wird beim Menschen auf Chromosom 19 codiert und zeigt einen Polymorphismus, indem es sich in drei Isoformen entwickelt, und zwar ApoE2, ApoE3 und ApoE4 (Finckh, 2006). Zu den Hauptfunktionen von diesem Protein gehört Transport, Ablagerung und Metabolismus von Cholesterin in der Peripherie (Lane et al., 2005). Im Gehirn ist Apo-E3-Allel am Neuritenwachstum beteiligt und für die Regeneration von Axonen und Myelin nötig (Han et al., 2003; Lane et al., 2005; Hatters et al., 2006). Im Gegensatz zu den Allelen ApoE2 und ApoE3 weist das Vorliegen von ApoE4-Allel keine neuroprotektiven Eigenschaften auf. Forscher vermuten, dass beim Abbau von ApoE4 vermehrt toxische Fragmente entstehen, die das Zytoskelett und den Energiestoffwechsel in den Mitochondrien stören und somit neuronale Degeneration begünstigen (Buttini et al., 1999). Zudem kann dieses Allel das Aggregieren der Amyloid  $\beta$ -Peptide zu senilen Plaques fördern (Holtzman et al., 2000), die ebenfalls ein Biomarker für AD sind (Shoji et al., 1990). Somit stellt ApoE4 den wichtigsten bekannten genetischen Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-

Demenz dar (Andrew et al., 2010). So sind 30 bis 40 Prozent der AD-Patienten Träger dieses Alleles, wobei hier der so genannte *gene dose effect*<sup>7</sup> eine wichtige Rolle spielt (Corder et al., 1993; Blacker et al., 1998). Darüber hinaus wird in der Literatur darauf hingewiesen, dass die ApoE4-Allel-Träger gegenüber den Anderen etwa fünf bis neun Jahre früher an AD erkranken (Blom et al., 2009). Dabei muss hervorgehoben werden, dass der genaue Wirkungsmechanismus des ApoE4-Allels auf eine bereits entwickelte AD nach wie vor unklar bleibt (Andrew et al., 2010).

Immer mehr Studien geben Hinweise für einen Einfluss des ApoE-Status auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Personen, die noch keine für die Diagnose von MCI bzw. AD typische Symptomatik aufweisen. So wird bei diesen Probanden über Beeinträchtigungen im episodischen Gedächtnis berichtet, die den freien Informationsabruf, Abruf mit Hinweisreizen (so genannten *cues*) und die Widererkennung betreffen (Caselli et al., 2004; Small et al., 2004; Zehnder et al., 2009). Die Träger des ApoE4-Allels schneiden ebenfalls in Aufgaben zum verbalen episodischen Gedächtnis schlechter als ApoE4-Allel-*non-carriers* ab (Schultz et al., 2008). Dahingegen konnte Jorm et al. (2007) die Beeinträchtigungen der Leistungen des episodischen Gedächtnisses in Abhängigkeit vom ApoE-Status nicht bestätigen. Desweiteren bestehen in der Literatur widersprüchliche Befunde zu den Abrufleistungen der Personen mit ApoE4-Allel hinsichtlich der visuell-räumlichen Gedächtnisinhalte. Es wird sowohl auf die Defizite (Maheen et al., 2010) als auch auf gut erhaltene Funktionen (Schultz et al., 2008) in diesem Zusammenhang hingewiesen. Weiterhin zeigen Trägern des ApoE4-Allels Störungen in der Arbeitsgedächtnis-Leistungen (Parasuraman et al., 2002) sowie in exekutiven Funktionen (Small et al., 2004; Nilsson et al., 2006). Bei diesen Personen scheint zudem die geteilte Aufmerksamkeit (Rosen et al., 2002) und die Geschwindigkeit zur Informati-

---

<sup>7</sup> ein Zusammenhang zwischen dem Phänotypen und Anzahl der vorhandenen Allelen bestimmtes Gen, d.h. Vorliegen eines Gens in der homo- oder heterozygoter Form (Corder et al., 1993).

onsverarbeitung (O'Hara et al., 2008) beeinträchtigt zu sein. Jedoch können diese Defizite nicht in allen Studien bestätigt werden (Caselli et al., 2004; Jorm et al., 2007).

Ähnlich zu den neuropsychologischen Testungen, liefern die Untersuchungen mittels bildgebenden Techniken widersprüchliche Befunde im Bezug auf die Auswirkung des ApoE4-Allels auf Gehirn. So konnte in mehreren Studien bei gesunden Personen eine Atrophie im Bereich des medialen Temporallappens (d.h. Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Amygdala) gezeigt werden (Jak et al., 2007; Burggren et al., 2008; Cherbuin et al., 2008), was mit dem Erkranken an AD assoziiert wird. Erneut ließ sich die Rolle des ApoE4-Allels auf Gehirnvolumina in anderen Arbeiten nicht bestätigen (Cherbuin et al., 2008; Adamson et al., 2008). Weiterhin bestehen kontroverse Befunde im Hinblick auf die Auswirkung des *gen dose effect* auf die strukturelle Verminderung des MTL. Lemaitre et al. (2005) haben 750 unbeeinträchtigte Erwachsene untersucht und konnten keine signifikanten morphologischen Unterschiede des MTL zwischen Trägern des ApoE4-Allels in einer heterozygoten Form und ApoE4-Allel-*non-carriers* nachweisen. Es ergaben sich jedoch signifikante Differenzen, wenn die beiden Gruppen mit den Trägern des ApoE4-Allels in einer homozygoten Form verglichen wurden (Lemaitre et al., 2005).

Desweiteren weisen die Befunde der PET-Studien auf einen Glucose-Hypometabolismus im Bereich des frontalen (Reiman et al., 2005), temporalen, parietalen sowie cingulären Kortex (Scarmeas et al., 2004). Hierbei wird auch die Auswirkung des *gen dose effect* berichtet (Reiman et al., 2005). Die Untersuchungen mittels fMRI kommen dahingegen zu gegensätzlichen Ergebnissen. So zeigten Bondi et al. (2005) bei gesunden Trägern des ApoE4-Allels eine Hyperaktivierung im Gyrus fusiformis bilateral, linkem Gyrus frontalis medius, medialem frontalem Kortex sowie im rechtem superiorem Kortex während der Ausführung von Aufgaben zum episodischen Gedächtnis. Auf eine stärkere Aktivierung des Hippocampus im Zusammenhang mit episodischem Gedächtnis weisen Trivedi et al. hin (2006). Zudem berichten Filbey et al. (2006) eine Hyperaktivierung des rechten Gyrus parahippocampalis und rechten Gyrus cinguli bei jungen Probanden mit ApoE4-Allel. Im Gegensatz dazu zeigten Lind et al. (2006)

geringere kortikale Aktivierung bei Trägern des ApoE4-Allels in linkem inferior-parietalem Kortex und im anteriorem cingulum beim Lösen einer Gedächtnisaufgabe. Eine Hyperaktivierung bei Personen mit ApoE4-Allel im Bezug auf Arbeitsgedächtnisaufgaben fanden Wishart et al. (2006) in MFL und parietalem Kortex. Dabei weisen Burggen et al. (2002) auf keine signifikanten Unterschiede in der neuronalen Aktivierung in Abhängigkeit von Gen-Status hin. Das unterschiedlichen Aktivierungsmuster bei den Trägern des ApoE4-Allels im Vergleich zu ApoE4-non-carrier können als kompensatorische Mechanismen betrachtet werden, die jedoch nur bis zu einem gewissen Maße aktiviert werden können (Wishart et al., 2006).

### ***1.1.3 Zusammenfassung der Befunde zu normalen und pathologischen Alterungsprozessen***

Der Alterungsprozess beim Menschen äußert sich in einer Vielzahl von kognitiven Beeinträchtigungen, die mit neurostrukturellen sowie neurofunktionellen Veränderungen im Gehirn in Zusammenhang gebracht werden. Dabei mehren sich Hinweise dafür, dass bei gesunden älteren Erwachsenen kompensatorische Überrekrutierung unterschiedlicher Hirnareale zum Einsatz gebracht werden (Cabeza et al., 2002). Im Gegensatz dazu weisen Personen, die kognitiv auffällig sind, weniger ausgeprägte kortikale Aktivierungsmuster auf, die der neuronale Aktivierung von jungen Erwachsenen ähneln (Bishop et al., 2010). Eine der wichtigsten Fragen in diesem Zusammenhang ist, ob diese funktionellen Aberrationen sich von den pathologischen Alterungseffekten klar unterscheiden lassen. Dabei werden vor allem die Differenzen zwischen normalen Alterungsprozessen und den neurodegenerativen Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer, erforscht. Nach wie vor bleibt ungeklärt, ob es sich beim Altern um zwei parallel verlaufende Prozesse handelt oder es ein fließender Übergang zwischen altersgerechten und pathologischen Alterungseffekten besteht. Die Klärung dieser Frage wird durch große Variabilität der kognitiven Beeinträchtigungen sowohl bei gesunden als auch auffälligen Erwachsenen erschwert. So können kognitive Dysfunktionen bei normal alternenden Personen auftreten, die jedoch keine neurodegenerative Symptomatik manifestieren. Auch das Störungsbild der AD scheint eine Heterogenität aufzuweisen, die sich in

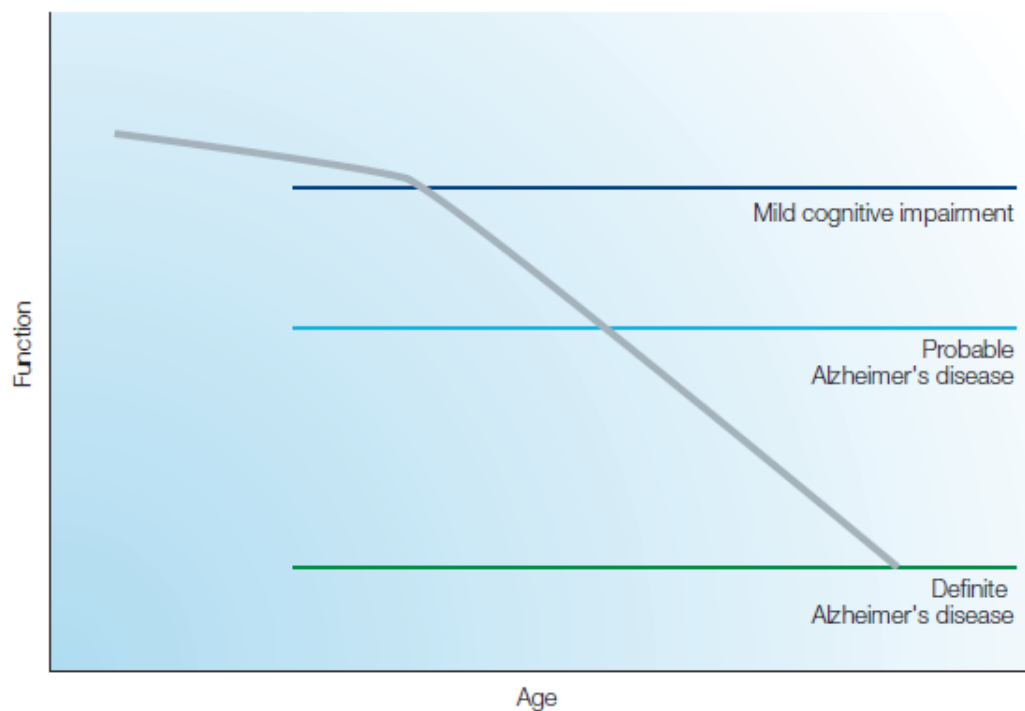


den Diagnosekriterien und ihren Revisionen widerspiegelt. Zudem deuten verschiedene Studien darauf hin, dass der Beginn der mit AD assoziierten neurodegenerativen Veränderungen möglicherweise bereits 20-30 Jahre vor dem Erkranken auftritt (Hampel et al., 2003; Blennow, 2004). Daher erweist sich die Identifikation der Erwachsenen, die sich in einer Risikogruppe befinden, von großer Bedeutung. Es bestehen jedoch Schwierigkeiten in der Feststellung der Abgrenzung zwischen AD und dem altersgerechten Alterungsprozess. Im Folgenden wird das Konzept von *Mild Cognitive Impairment* dargestellt, dass als ein prodromales Stadium der Demenz verstanden wird.

## **1.2 Das Konzept von Mild Cognitive Impairment (MCI)**

### ***1.2.1 Diagnose und Störungsbild von MCI***

Ein Übergangszustand zwischen normalem kognitiven Altern und der Entwicklung einer Demenz wird als *Mild Cognitive Impairment* (MCI) bezeichnet (Nordlund, 2005), das mit dem deutschsprachigen Begriff Leichte Kognitive Beeinträchtigung korrespondiert (Zaudig, 1992, 2009). Dieses Konzept wurde eingeführt, um eine kognitive Beeinträchtigung bei den Personen zu beschreiben, die über den normalen Alterungsprozess hinausgeht, dabei jedoch weder den klinischen Diagnosekriterien einer Demenz wie Morbus Alzheimer noch einer verwandten Störungen entspricht (vgl. Abbildung 1.3). Entsprechend der am häufigsten in der Literatur verwendeten Definition ist MCI eine Bezeichnung für einen operationalisierten Sachverhalt bei einem älteren Menschen, dessen kognitive Leistungsfähigkeit gegenüber Gleichaltrigen vermindert ist (Visser et al., 2006; Petersen, 2007). Die Pathophysiologie von MCI gilt als unbekannt (Visser, 2006).



**Abbildung 1.3 Das Kognitive Kontinuum, adaptiert von: Petersen, R. C. (2003), S.647**

Viele Kontroversen bestehen immer noch bezüglich der Formulierung des Begriffes „MCI“ und der praktischen Implementierung von diagnostischen Kriterien. In der Fachliteratur ist bisher keine einheitliche Definition von MCI vorhanden. Zu den wichtigsten Bezeichnungen einer leichten kognitiven Beeinträchtigung gehören: *Benign Senescent Forgetfulness* (Kral, 1962), *Age-Associated Memory Impairment* (Crook et al., 1986), *Ageing Associated Cognitive Decline* (Levy, 1994) und *Mild Cognitive Impairment* (MCI) (Petersen et al., 1999). Verschiedene theoretische Konstrukte und diagnostische Kriterien dieser Störung beziehen sich auf diese Termini und widerspiegeln somit ätiologische, psychopathologische und prognostische Heterogenität von MCI. Im Folgenden werden die in der Literatur am meisten diskutierten Konzepte erläutert.

Laut ICD-10 erfüllen diejenigen Personen die Kriterien für MCI, die über Gedächtnisprobleme klagen, Lernschwierigkeiten haben sowie über verminderte Fähigkeit verfügen, sich längere Zeit auf eine Aufgabe zu konzentrieren. Außerdem leiden sie unter einem Gefühl geistiger Ermüdung bei dem Versuch, Aufgaben zu lösen. Weiterhin dür-

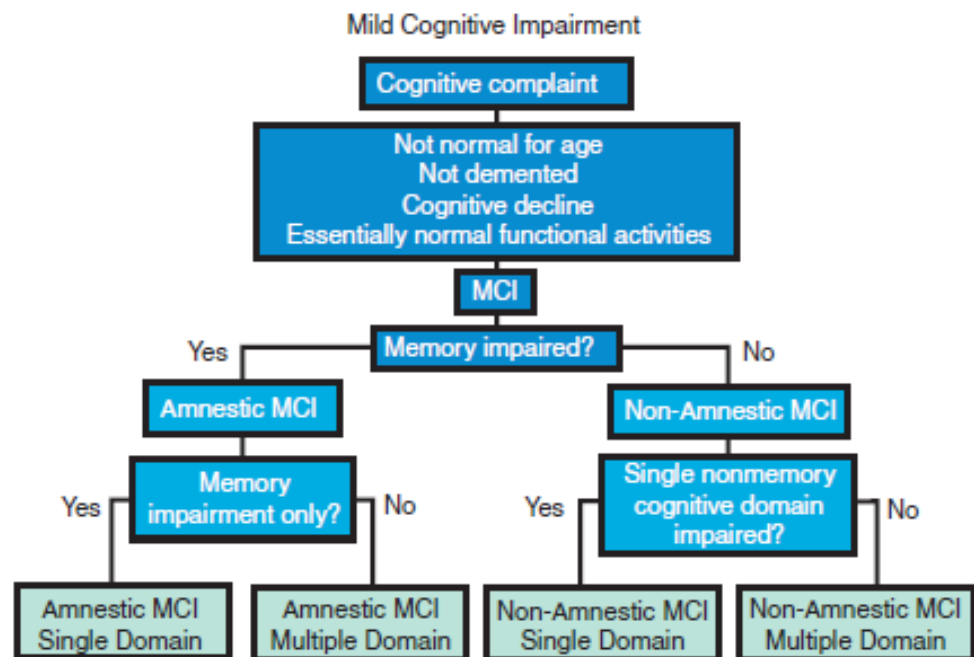
fen diese Personen keine Demenz (F00-F03) und kein Delir (F05.-) haben. MCI ist nach ICD-10 jedoch nicht problemlos definiert, denn es werden darunter auch leichte reversible Störungen verstanden, die nach Hirnschädigungen oder Hirnfunktionsstörungen auftreten (Reischies et al., 2002).

In der Forschungsliteratur wird hauptsächlich der von Petersen et al. (1999) eingeführte Begriff *Mild Cognitive Impairment* benutzt. Dabei wird leichte kognitive Beeinträchtigung auf der Basis folgender Kriterien diagnostiziert: (1) Berichte über Gedächtnisstörungen, (2) objektive Gedächtnisbeeinträchtigung sowie (3) normale allgemeine kognitive Funktionen, die die normalen Alltagskompetenz nicht beeinträchtigen. Weiterhin darf bei diesen Personen ähnlich wie laut ICD-10 (4) keine Demenz vorliegen.

Während einige Forscher MCI strikt auf eine Beeinträchtigung des Kurz- oder Langzeitgedächtnisses bzw. der Gedächtnisdomäne alleine beschränkten, forderten Andere auch das Vorhandensein von mindestens einer weiteren kognitiven Beeinträchtigung (Levy et al. 1994). So wurde von einer Arbeitsgruppe des National Institute of Mental Health 1986 das Konzept des *Age-Associated Memory Impairment (AAMI)* vorgeschlagen, um leichte altersbedingte Gedächtnisdefizite in einer gesunden Population älterer Personen zu beschreiben (Crook et al. 1986). Dabei wird AAMI auf der Basis von ähnlichen Kriterien wie für MCI diagnostiziert, wobei eine Verschlechterung des kognitiven Bereiches sowie allmählicher Beschwerdeentwicklung über wenigstens 6 Monate festgestellt werden. Zusätzlich wurden in dieser Definition von MCI die kognitiven Auffälligkeiten mitberücksichtigt, die in einem oder mehreren der folgenden Bereiche auftreten können: Gedächtnis, Lernen, Aufmerksamkeit, Konzentration, Denken, Sprache sowie räumliches Vorstellungsvermögen. Außerdem hat Levy (1994) festgelegt, dass für die Diagnose von MCI die Leistungen in kognitiven Tests eine Standardabweichung unter dem Mittelwert liegen müssen. Weiterhin ist das Fehlen neurologischer, psychiatrischer oder sonstiger Ursachen der kognitiven Symptome erforderlich (Levy, 1994).

Unter Berücksichtigung dessen, dass bei MCI außer dem episodischem Gedächtnis auch andere kognitive Domänen beeinträchtigt werden können, revidierte Petersen (2004)

sein Konzept und führte einen neuen Algorithmus der MCI Diagnose und Klassifizierung ein, in dem diese Störung in mehrere Subtypen unterteilt wird. Laut diesen Kriterien liegt *amnestic MCI* (a-MCI) vor, wenn das Gedächtnis beeinträchtigt ist. Zeigen sich bei einer Person keine anderen Einbußen, so spricht man von *a-MCI- single domain*. Bei Auffälligkeiten in weiteren kognitiven Bereichen (wie beispielsweise: Sprache, Exekutivfunktionen), handelt es sich um *a-MCI- multiple domain*. Dabei ist jedoch anzumerken, dass sich aus Befunden epidemiologischer Studien erschließen lässt, dass eine *amnestic MCI-single domain* eher selten zu beobachten ist (Ritchie et al., 2001; Schonknecht et al., 2005). Darüber hinaus weist Petersen (2004) auf weitere Subtypen von MCI hin. In dem Fall, wenn das Gedächtnis selbst nicht betroffen ist, bestehen jedoch Beeinträchtigungen in anderen kognitiven Bereichen, wird der MCI-Subtyp als *non amnestic MCI* (na-MCI) bezeichnet. Liegen Auffälligkeiten nur in einem der kognitiven Bereiche vor (wie beispielsweise nur Aufmerksamkeitstörungen), so spricht man von *na-MCI- single domain*. Falls jedoch mehrere kognitive Funktionen betroffen sind, handelt es sich um *na-MCI- multiple domain*. Der voraus beschriebene Algorithmus zur Diagnosestellung der MCI wird im Folgenden graphisch dargestellt:



**Abbildung 1.4 Algorithmus der MCI Diagnose und Klassifizierung (entnommen aus Petersen, R. C. (2004), S.190)**

Im Hinblick auf genannte Konzepte der Leichten Kognitiven Störung kommen Bischoff et al. (2002) zu dem Schluss, dass AACD und MCI in vielerlei Hinsicht vergleichbar sind. Allerdings weist das Konzept des AACD die bessere Operationalisierung auf, da z.B. festgelegt ist, dass die Probanden in ihren Leistungen unter der Bezugsgruppe liegen müssen, um die Diagnose der AACD zu erhalten. Weiterhin ist darauf hinzuweisen, dass die klinische Wertigkeit der von Petersen beschriebenen Untergruppierungen bisher weitgehend unbekannt ist.

Zudem formulierten in diesem Zusammenhang neuere Studien revidierte Richtlinien zur Diagnose von MCI (vgl. Artero et al., 2006, Chertkow et al., 2008), in denen zwar von MCI gesprochen wird, die diagnostischen Kriterien jedoch dem Konzept von AACD entsprechen. Nach wie vor werden in diesen Arbeiten jedoch keine allgemeingeltenden diagnostischen Verfahren genannt, was das Implementieren dieses Begriffes im klini-

schen Alltag weiterhin nicht erleichtert und zur Reduktion der Vergleichbarkeit verschiedener Studien führt. Demnach wird in dieser Arbeit der Begriff *Mild Cognitive Impairment* (MCI) verwendet, wobei die diagnostischen Kriterien den Richtlinien von Artero (2006) und Chertkow (2008) entsprechen.

Aufgrund der teilweise stark voneinander abweichenden Definitionen und der Heterogenität zwischen den Populationen, in denen die Daten erhoben wurden, sind die zur Zeit verfügbaren Daten zur Verbreitung der MCI in der Bevölkerung sehr uneinheitlich. Die Angaben für die jährliche Konversionsrate schwanken daher in den Literaturangaben zwischen 4% und 45% (Petersen et al., 2004; Nortlund et al., 2005). Im Durchschnitt entwickeln etwa zehn Prozent der Patienten mit einer leichten kognitiven Störung innerhalb eines Jahres eine eindeutig diagnostizierbare Alzheimer Demenz (Petersen et al., 2001; Artero et al., 2006), wobei MCI auch in einer anderen Demenz enden (Petersen et al., 2001; Dubois et al., 2004; Perri et al., 2007) oder als eine isolierte kognitive Beeinträchtigung stabil bleiben kann (Perri et al., 2007). Dabei werden drei der vier Subtypen von MCI mit einer Konversion zur Alzheimer Demenz assoziiert (Busse et al., 2006).

		Aetiology			
		Degenerative	Vascular	Psychiatric	Trauma
Clinical classification	MCI Amnesic	AD		Depr	
	MCI + Amn	AD	VaD	Depr	
	Multiple Domain	DLB	VaD		
	– Amn				
	MCI single Nonmemory Domain	FTD			
		DLB			

**Abbildung 1.5 Übersicht über die vermutete Ätiologie bei den MCI-Subtypen (Petersen, 2004, S. 188)**

Abkürzungen: AD = Alzheimer Demenz, DLB = Levy Body Demenz, FTD = Frontotemporale Demenz, VaD = Vaskuläre Demenz, Depr = Depression

Hierbei wird vermutet, dass der Übergang vom a-MCI zur AD eine progressive Akkumulation kognitiver Einbußen zur Folge hat, die sich von einem a-MCI-single domain über a-MCI-multiple domain schließlich zur vollständig ausgeprägten AD entwickeln (Lenzi et al., 2009). Weiterhin legen neuere Befunde verschiedener *Follow-up*-Studien nahe, dass die Beeinträchtigung exekutiver Funktionen 2 bis 3 Jahre vor Diagnose einer AD auftritt (Johnson et al., 2009). Bei Personen mit a-MCI, die Auffälligkeiten in kognitiven Leistungsfähigkeiten zeigten, wird das Nachlassen der exekutiven Funktionen bei gleichzeitig stabilem Niveau der Gedächtnisleistungen direkt mit der Konversion zur AD assoziiert (Tabert et al., 2006; Rozzini et al., 2007).

Wie bereits gezeigt wurden vielfältige Versuche unternommen, die leichte kognitive Beeinträchtigung im Alter zu definieren (Crook et al., 1986; Levy, 1994; Petersen et al.,

1999; Petersen et al., 2001; Petersen, 2003; Petersen, 2004). Da das Vorkommen von MCI mit einem hohen Risiko der Entwicklung von Morbus Alzheimer verbunden ist (Busse et al., 2006; Fischer et al., 2007), gehören die vollständige Beschreibung des Störungsbildes, als auch die frühzeitige Diagnose der daran leidenden Personen und die damit verbundene richtige Behandlung zu den größten Herausforderungen der Neuropsychologie (Visser et al., 2006; Johnson et al., 2009). Dabei liefert die derzeitige Forschungsliteratur sehr heterogene und zum Teil sogar widersprüchliche Befunde zu dem Störungsbild und Ätiologie von MCI (Nordlund, 2005; Rockwood, 2010). Zusätzliche Schwierigkeit besteht darin, dass sich das unterschiedliche klinische Bild mit der heterogenen Ätiologie überlagern kann (Petersen et al., 2001). Unter Berücksichtigung dieser Aspekte sowie der Tatsache, dass der amnestische Subtyp von MCI mit der höchsten Konversionsrate zur Alzheimer Demenz assoziiert wird, konzentriert sich die vorliegende Arbeit auf die Untersuchungen von amnesic MCI (a-MCI).

Im Folgenden wird auf die neuropsychologischen sowie bildgebenden Befunde zu diesem Subtyp eingegangen.

### ***1.2.2 Neuropsychologische Defizite bei MCI***

Zahlreiche Studien haben bei AD-Patienten eine Beeinträchtigung im Langzeitgedächtnis und deren Subkomponenten, nämlich semantisches und episodisches Gedächtnisses, nachgewiesen (Nebes, 1989; Hodges et al., 1992; Bäckman et al., 2001). Ähnliche Einschränkungen werden ebenfalls in a-MCI berichtet und in den diagnostischen Kriterien von a-MCI berücksichtigt (Petersen et al., 1999; Artero et al., 2006; Chertkow et al., 2008). So zeigen sich in dieser Gruppe Defizite im Erkennen von Personen, Gegenständen und Orten, die mit denen von AD vergleichbar sind (Dudas et al., 2005; Ahmed et al., 2008). Weiterhin manifestieren sich in a-MCI Auffälligkeiten im Bereich der verbalen Flüssigkeit (Adlam et al., 2006) und der Wiedererkennung visuell-räumlicher und verbaler Gedächtnisinhalte (Alescio-Lautier et al., 2007; Chang et al., 2009) sowie Enkodierungsdefizite (Belleville et al., 2008; Seelye et al., 2010). Außerdem konnten Stö-



rungen des verbal-auditiven episodischen Gedächtnisses gezeigt werden (Patalong-Ogiewa et al., 2009).

Neben Beeinträchtigungen der Gedächtnisfunktionen in a-MCI werden in aktuellen neuropsychologischen Studien Störungen kognitiver Fähigkeiten als frühe Indikatoren für Entwicklung einer AD diskutiert. Den Befunden von Johnson et al. (2009) zufolge erweisen sich die Untersuchungen zur Früherkennung des präklinischen Stadiums der AD, die sich nur auf episodisches Gedächtnis konzentrieren als weniger sensitiv. Ein wichtiger Ansatz zur Diagnose von a-MCI besteht daher in neuropsychologischer Testung exekutiver Funktionen (Kramer et al., 2006; Nordlund et al., 2005; Tabert et al., 2006). So zeigen Ergebnisse etlichen *follow-up*-Studien, dass Personen mit a-MCI, die eine Demenz entwickelten, Einbußen in der visuell-räumlichen Leistungsfähigkeiten (Johnson et al., 2009), geteilter Aufmerksamkeit, kognitiver Flexibilität sowie im strategischen Planen aufweisen (Gualtieri et al., 2005; Silveri et al., 2007). Dabei ist zu erwähnen, dass nicht in allen Studien zum Planungsvermögen in a-MCI Beeinträchtigungen dieses Bereiches nachgewiesen wurden (Égerházi et al., 2007). Außerdem gibt es widersprüchliche Befunde zur Aufmerksamkeitsspanne in a-MCI. Auf die herabgesetzten Leistungen dieses Bereichs wiesen beispielsweise Alegret et al. (2009) hin, wohingegen in den Studien von Kramer (2006b) und Nordlund (2005) über keine Störungen in der Aufmerksamkeitsspanne berichtet wurde. Zudem mehrten sich in aktuellen Befunden zu a-MCI Hinweise für Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses (Economou et al., 2007; Patalong-Ogiewa et al., 2009; Belleville, 2010; Saunders et al., 2010b) sowie der Inhibition (Traykov et al., 2007).

Bei der Betrachtung der exekutiven Funktionen in a-MCI ist anzumerken, dass die frühen Anzeichen eines Nachlassens kognitiver Leistungsfähigkeit noch verhältnismäßig wenig untersucht wurden und sich in den verschiedenen Studien voneinander unterscheiden. Darüber hinaus ist der Nachlass kognitiver Fähigkeiten von einer Vielzahl weiterer Faktoren abhängig um schlussendlich in einen dementiellen Prozess überzugehen. Daher ist anzunehmen, dass Personen mit MCI eine sehr heterogene Gruppe mit

sehr unterschiedlichen Verlaufsmustern der kognitiven Leistungsfähigkeit bilden (vgl. Kramer et al., 2006; Nordlund, 2005).

### ***1.2.3 Bildgebende Befunde***

Zur Aufklärung der für die Konversion vom MCI zur AD relevanten Faktoren wurden zahlreiche longitudinale Studien zu hirnmorphologischen Differenzen durchgeführt, die den progressiven Charakter der Neurodegeneration belegen konnten. So wurde beispielsweise die jährliche Atrophie-Rate bei Patienten mit a-MCI im Bereich des Hippocampus bestimmt (Jack et al., 2000; Apostolova et al., 2006; Whitwell et al., 2007). Demnach beträgt die Volumenabnahme des Hippokampus in dieser Störung 9–15% im Vergleich zu unbeeinträchtigten Kontrollpersonen, wobei bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit das Ausmaß der Atrophie etwa doppelt so groß ist (Jack et al., 1999; DeCarli et al., 2007). Außerdem findet sich bei Patienten mit leichter kognitiver Störung nicht selten eine Verminderung des entorhinalen Kortex (Dickerson et al., 2001; Devanand et al., 2007), die ebenfalls mit der Progression zur AD assoziiert wird (Rusinek et al., 2003; Leyla et al., 2004). Weiterhin sind bei Personen mit MCI beispielsweise geringere atrophische Veränderungen des Corpus callosum, Frontal- und Parietallappens zu finden (Bell-McGinty et al., 2005).

Volumetrische Unterschiede zwischen verschiedenen Subtypen von a-MCI wurden berichtet. So weisen Patienten mit a-MCI-multiple domain neben den morphometrischen Veränderungen in medialen und inferioren temporalen Lappen Verminderung im Gehirngewebe des posteriorem temporalen Lappens, parietalem Kortex sowie posteriorem Cingulate auf (Whitwell et al., 2007). Bei a-MCI Patienten, bei denen der Krankheitsverlauf innerhalb von 18 Monaten nicht in eine AD konvertiert ist, wurde keine Abnahme von Gehirngewebe festgestellt (Whitwell et al., 2008). Dahingegen wurde bei a-MCI Patienten, die innerhalb von 3 Jahren nach der ersten Untersuchung an AD erkrankt sind, eine Atrophie in medialen okzipitalen Arealen aufgezeigt (Kinkingnehun et al., 2008). Demzufolge erweisen sich die strukturellen Befunde als kontrovers und lassen bezweifeln, ob die volumetrischen Veränderungen im Allgemei-

nen eine frühe Manifestation von AD darstellen und mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung einer Demenz assoziiert werden können.

Obwohl eine Determinierung der jährlichen Veränderung in hippocampalen Volumen durch wiederholte Untersuchungen aussagekräftiger sein kann, ist der diagnostische Gebrauch von Messungen der regionalen Hirnatrophie in Einzelfällen jedoch begrenzt. Der Grund dafür ist vor allem eine breite Überlappung der Größe von Hirnregionen zwischen gesunden und kognitiv auffälligen, älteren Personen. Des Weiteren stellen die Befunde zur mediotemporalen Volumenreduktionen auch keinen AD-spezifischen Befund dar, sondern werden auch bei anderen Demenzformen beobachtet (Barber et al., 1999; Tam et al., 2005). Trotz der erheblichen methodologischen Fortschritte der vergangenen Jahre ist die alleinige volumetrische Analyse des MTL jedoch noch nicht genügend sensitiv, um als Routinemethode zur Demenzdiagnostik eingesetzt werden zu können (Kalus et al., 2007).

In einer aktuellen Studie haben Chang et al. (2009) den Zusammenhang zwischen exekutiven Funktionen, verbalem Gedächtnis und Neuroanatomie bei 358 Personen mit MCI und 222 gesunden Probanden untersucht. Die Patienten mit MCI wurden anhand von erbrachter Leistung in Aufgaben zur exekutiven Funktionen in zwei Gruppen unterteilt. Obwohl alle beeinträchtigten Personen eine Störung der Gedächtnisfunktionen zeigten, wurde nur bei der *low-performance*-Gruppe signifikante Volumenverminderung im dorsolateralem präfrontalem Kortex (DFPC) und posterior cingulate (PC) beobachtet (Chang et al., 2009). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Evaluierung exekutiver Funktionen ein wichtiger Ansatz zur Diagnose von Personen ist, die sich in der Risikogruppe befinden, an AD zu erkranken.

Zur Diagnose der dementiellen Syndrome sowie von MCI sind Untersuchungen mittels DTI besonders interessant. Erste DTI-Untersuchungen ergaben sowohl bei AD-Patienten als auch bei Personen mit einem MCI-Syndrom verminderte Anisotropiewerte in verschiedenen Bereichen der weißen Substanz (Bozzali et al., 2002), in bestimmten Regionen mit grauer Substanz und dem Hippokampus und der Entorhinalregion (Fellgiebel et al., 2004; Zhou et al., 2008). Weiterhin konnte in einer *Follow-up*-Studie

gezeigt werden, dass Veränderung der hippocampalen Diffusivität mit einem deutlich erhöhten Konversionsrisiko von MCI zu AD assoziiert werden kann (Cho et al., 2008).

Die Untersuchungen mittels neurofunktionellen bildgebenden Verfahren liefern zudem Hinweise auf Alterungseffekte in a-MCI, die den pathologischen Veränderungen ähneln. So zeigt sich ein typisches Muster der kortikalen Minderbelegung im Bereich des temporalen und parietalen Assoziationskortex bei AD-Patienten, die mittels 18FDG-PET untersucht wurden. Bei Patienten mit MCI lässt sich bereits in geringer Ausprägung eine ähnliche Verteilung der Stoffwechseldefizite nachweisen, die mit einer Genauigkeit von über 80 % auch die Konversion von MCI in eine AD vorhersagen lassen (Hampel et al., 2003; Small et al., 2006; Barrio et al., 2008). Obwohl sich die Patienten mit leichter kognitiver Störung im 18-FDG-Positronen-Emissionstomogramm unterscheiden, ist die diagnostische Sensitivität dieses aufwendigen Verfahrens unbefriedigend (Hampel et al., 2007). Darüber hinaus konnten in einer Studie von Jack et al. (2008) mit Hilfe neuer PET-Tracer, nämlich *amyloid labelling ligand* 11C Pittsburgh Compound B (PiB), bei MCI-Personen neurofibrilläre „Tangles“ und Amyloidplaques nachgewiesen werden. Es wird darauf hingewiesen, dass PiB-PET gemeinsam mit MRI verlässliche Informationen hinsichtlich der Diagnose von MCI liefern können (Jack et al., 2008).

Um die neuronalen Korrelate der pathologischen Alterungseffekte hinsichtlich der Kognition in a-MCI zu erforschen, wird in zahlreichen Studien die Methode von fMRI herangezogen. Ähnlich wie im Fall der AD, konzentrieren sich die Untersuchungen vorwiegend auf Beeinträchtigungen des episodischen und semantischen Gedächtnisses. So weisen die Personen mit a-MCI während einer Gedächtnisaufgabe erhöhte kortikale Aktivierung in superiorem temporalem Gyrus auf (Lenzi et al., 2009). Weiterhin konnte in einer Enkodierungsaufgabe bei a-MCI Patienten im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollpersonen ein ausgeprägteres Aktivierungsmuster in Gyrus hippocampalis gezeigt werden (Dickerson et al., 2005; Kircher et al., 2007). Erhöhte neuronale Aktivierung tritt in a-MCI ebenso im Bezug auf Sprachfähigkeiten in inferiorem temporalem Gyrus

auf (Lenzi et al., 2009). So wird angenommen, dass es sich hierbei um kompensatorische Mechanismen handelt, die eingesetzt werden, um die kognitiven Defizite zu reduzieren (Dickerson et al., 2004; Kircher et al., 2007; Lenzi et al., 2009). Allerdings wird über widersprüchliche Befunde berichtet. So haben beispielsweise Machulda et al. (2003), Trivedi et al. (2006) sowie Petrella et al. (2007) weniger Aktivierung in MTL beim Lösen einer Gedächtnisaufgabe gezeigt.

Obwohl neuropsychologischen Befunde auf Beeinträchtigungen in exekutiven Funktionen bei Patienten mit MCI hinweisen, wurden ihre neuronalen Korrelate nur selten erforscht. Beispielsweise wurden Patienten mit dem Verdacht, an AD zu erkranken, hinsichtlich der Aktivierung während einer okulomotorischen Aufgabe zur visuell-räumlichen Leistungsfähigkeiten untersucht. Als Resultat zeigten die Patienten einen ausgeprägteres Aktivierungsmuster in linkem parietalem Kortex sowie in prefrontalen Arealen (Thulborn et al., 2000). In einer longitudinalen Studie haben Vannini et al. (2007) Personen mit MCI über drei Jahre hinweg untersucht. Danach wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt, und zwar je nachdem ob sie an eine AD erkrankten oder nicht. Diejenigen, die an AD erkrankten, zeigten während einer Aufgabe zur visuell-räumlichen Informationsverarbeitung erhöhte Aktivierung in linkem superior-parietalem Kortex (Vannini et al., 2007). Weiterhin wurden Patienten mit MCI und AD während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe untersucht. Dabei zeigten Personen mit MCI im rechtem superiorem frontalem Kortex, bilateral im middle temporal und middle frontal Gyrus, anterior cingulate, rechtem fusiformen gyrus sowie linkem supramarginalen Gyrus ein ausgeprägteres Aktivierungsmuster. Die Aktivierung dieser Hirnareale war dagegen bei AD Patienten geringer ausgeprägt (Yetkin et al., 2005).

#### ***1.2.4 Rolle der neurogenetischen Befunde***

Angesichts der Tatsache, dass das Vorhandensein des ApoE4-Allels ein Risikofaktor für die Erkrankung an einer Demenz ist und zusätzlich sowohl neuropsychologische als auch neuronale Auffälligkeiten bei Erwachsenen mit diesem Genotyp berichtet werden, wurde der Einfluss des neurogenetischen Status auf Personen mit MCI ebenso bereits

untersucht. Allerdings gibt es bisher immer noch relativ wenige Studien, die sich mit der Thematik befassen.

So wurde bei MCI-Patienten, die ApoE4-Allel Träger sind, ein Leistungsabfall im Bereich des episodischen Gedächtnisses beschrieben (Albert et al., 2007; Ramakers et al., 2008), der jedoch nicht in allen Studien repliziert wurde (Estévez-González et al., 2004; Kleiman et al., 2006). Außerdem konnten bei MCI-Patienten Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses, exekutiver Funktionen und Aufmerksamkeit nachgewiesen werden (Albert et al., 2007; Estevez-Gonzalez et al., 2004; Rosen et al., 2002).

Die bei MCI-Patienten vom ApoE-Status abhängigen strukturellen Aberrationen zeigten sich laut einer Meta-Analyse im Hippocampus, Gyrus parahippocampalis und der Amygdala (Cherbuin et al., 2007). Zudem scheint die Atrophie der Gehirnvolumina mit dem Konvertieren von aMCI in AD zusammenzuhängen. So weisen die Träger des ApoE4-Allels, die innerhalb von 2,5 Jahren keine AD entwickelten, Atrophie in der Amygdala und im Hippocampus auf. Dahingegen konnten bei ApoE4-carrier im Vergleich zu den aMCI-Patienten ohne ApoE4-Allel, die jedoch an AD erkrankt sind, strukturelle Verminderungen in Gyrus frontalis und im Parietallappen nachgewiesen werden (Hämäläinen et al., 2008).

Weiterhin gibt es Hinweise, dass sich auch in der Gruppe der MCI-Patienten eine vom genetischen Status abhängige Änderung in der neurokortikale Aktivierung aufzeigen lässt. So berichtet eine Studie von Mosconi et al. (2004) bei Träger des ApoE4-Allels einen Glucosehypometabolismus in temporalen und parietalen Arealen sowie posteriorem cingulärem Kortex. Dickerson et al. (2005) berichteten dagegen eine Hyperaktivierung im Hippocampus und entorhinalen Kortex.

### **1.2.5 Zusammenfassung der Befunde zum MCI**

Eine Vielzahl an Studien zu normalen und pathologischen Alterungsprozessen konzentrierte sich in den letzten Jahren auf die Identifizierung der Personen, die sich in einer Risikogruppe von AD befindet. Hierbei wird das Konzept von MCI als ein Übergangsstadium zwischen altersgerechten Veränderungen und einer Demenz beschrieben, wobei der amnestische Typ dieser Störung mit einer Konversion zur AD assoziiert wird. Trotz zahlreicher Studien zu MCI gibt es viele Aspekte in diesem Bereich, die bis dahin noch nicht geklärt wurden und somit zu den Herausforderungen der Altersforschung gehören (Petersen, 2003). Eine dieser Herausforderungen besteht nach wie vor in der Operationalisierung der diagnostischen Kriterien von MCI. Die Schwierigkeiten in der Abgrenzung des Konzeptes von normalen Alterungsprozessen manifestieren sich in der Heterogenität der kognitiven Einbußen, die das Störungsbild von MCI prägen. Dabei liefert die Literatur uneinheitliche Befunde zum Einfluss der Risikofaktoren, wie beispielsweise der ApoE-Status, auf das Ausmaß der Beeinträchtigungen, die mit a-MCI assoziiert werden.

Weiterhin legen Ergebnisse aktueller Studien nahe, dass sich bei Patienten mit a-MCI Beeinträchtigungen mehrerer kognitiver Fähigkeiten außer dem Gedächtnis feststellen lassen. Dazu gehören verschiedene exekutive Funktionen, wie visuell-räumliche Leistungen, Arbeitsgedächtnis sowie Inhibition, die eine wichtige Rolle bei der Informationsverarbeitung spielen.

Im Folgenden werden diese kognitiven Prozesse näher beschrieben und in Verbindung mit Befunden zur pathologischen Alterungseffekten gebracht.

## **1.3 Informationsverarbeitungsprozesse**

### **1.3.1 Rolle der Exekutiven Funktionen in Informationsverarbeitung und im willkürlichen Handeln**

Jede Form des Handelns beruht auf einer reziproken Interaktion zwischen Wahrnehmung der Umwelt und dadurch hervorgerufener Reaktion (Seiferth et al., 2007). Dabei ist ein willentliches und an die Umwelt angepasstes Verhalten auf die ununterbrochene Selektion

tion relevanter, perzeptueller Informationen angewiesen, die über eine kurze Zeit als so genannte interne Repräsentationen gespeichert und bearbeitet werden. Auf diese Wahrnehmungsinhalte wird bei der Ausführung einer zielorientierten Aktion zurückgegriffen. Die kognitiven Prozesse zu dieser Handlungskontrolle gehören zu den höheren geistigen Leistungen des Menschen und werden als exekutive Funktionen bezeichnet (Monsell, 1996; Monsell et al., 2000; Seiferth et al., 2007). Sie gelten als ein *supervisory controlling system* zur Überwachung und Koordination komplexer, nicht automatisierter Verhaltensweisen (Goldman-Rakic et al., 1996), die für die Informationsverarbeitung unabdingbar sind. In der Literatur ist jedoch nach wie vor keine einheitliche Spezifizierung der Teilaspekte dieses Systems vorhanden (Miyake et al., 2000). So werden unter verschiedenen Komponenten exekutiver Funktionen solche Leistungsfähigkeiten genannt, wie beispielsweise: Planen, Problemlösen, Modulation der Aufmerksamkeit (*set-shifting*), Antizipation, Entscheidungsfindung, Inhibition und Arbeitsgedächtnis (Miyake et al., 2000; Seiferth, et al., 2007). Ergebnisse aus Läsionsstudien weisen darauf hin, dass sich neuroanatomische Korrelate der exekutiven Funktionen hauptsächlich im frontalen Kortex befinden (Smith et al., 1999). Daher scheinen die einzelnen Teilbereiche dieser Prozesse in einer Wechselwirkung zu stehen (Miyake et al., 1999; Miyake et al., 2001). Es bleibt jedoch ungeklärt, wie die spezifischen Teilaspekte des exekutiven Systems auf der neuropsychologischen Ebene während Ausführung komplexer kognitiven Aufgaben kontrolliert und koordiniert werden (Miyake et al., 2000).

Die Arbeitsgedächtnisleistungen sowie die Inhibitionsprozesse werden neben *set-shifting* als die zentralen Komponenten der exekutiven Funktionen bezeichnet (Miyake et al., 2000). Sie sind in einer Vielzahl von kognitiven Leistungen involviert, so dass ihre Störung vielfältige kognitive Defizite beeinflussen kann (Miyake et al., 2000; Baddeley, 2003; Amieva et al., 2004). Dabei bleibt die gegenseitige Wechselwirkung des Arbeitsgedächtnisses mit der Inhibition ein kontroverses Thema (vgl. Miyake et al., 1999). So weisen einige Befunde auf die Rolle der inhibitorischen Kontrolle auf die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses (Hasher et al., 1988) hin, wohingegen andere Studi-



en nahelegen, dass die Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses eine störende Wirkung auf Inhibition ausübt (Engle et al., 1995). Miyake et al. (2000) postulieren, dass beide Konzepte zwar in einem moderaten Grade miteinander korrelieren, jedoch deutlich separierbar sind. Dabei gehört sowohl das Arbeitsgedächtnis als auch die Inhibition zu den exekutiven Funktionen, die aufgrund der altersgerechten sowie pathologischen Alterungsprozesse beeinträchtigt werden (vgl. 1.1.1). Im Folgenden wird auf beide Komponenten näher eingegangen.

### ***1.3.2 Arbeitsgedächtnis als zentrale Komponente der Informationsverarbeitung***

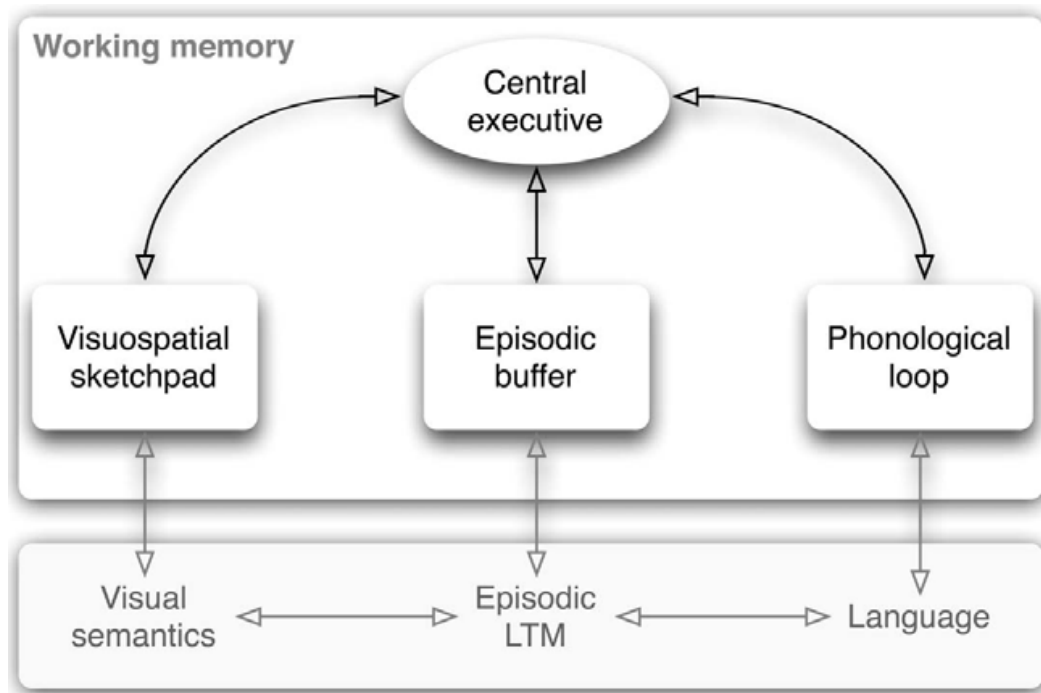
Eine zentrale Rolle bei der aktiven Verarbeitung von Informationen wird dem Arbeitsgedächtnis zugeschrieben. Die Relevanz des Arbeitsgedächtnisses besteht darin, dass das menschliche Gehirn unfähig ist, eine kognitive Operation ohne temporäre Unterstützung eines Gedächtnissystems zur Speicherung sowie Verarbeitung von Informationen durchzuführen (Baddeley, 2010). Dabei werden Informationen mit Hilfe dieses Systems sowohl in das Langzeitgedächtnis überführt als auch davon abgefragt und für weitere Verarbeitung bereit gehalten (Logie, 1986; Goldman-Rakic et al., 1996). Demzufolge hängt eine erfolgreiche Bewältigung alltäglicher kognitiver Aufgaben von einem effizient funktionierenden Arbeitsgedächtnis ab (Baddeley, 2003).

Die ersten Modelle zur menschlichen Informationsverarbeitung propagierten ein unitäres, nur aus einer Komponente bestehendes System zum kurzzeitigen Speichern einer geringen Anzahl von Informationen, nämlich das Kurzzeitgedächtnis (*short time memory*, STM<sup>8</sup>). Im Jahre 1974 wurde von Baddeley und Hitch ein Modell vorgeschlagen,

---

<sup>8</sup> Atkinson & Shiffrin (1968) postulierten in ihrem *stage theory model of information processing* zum menschlichen Gedächtnisses eine Unterscheidung zwischen dem Langzeitgedächtnis und Kurzzeitgedächtnis. So gelingt die mittels Sinnesorganen aus der Umwelt aufgenommene Information zunächst vorübergehend in den sensorischen Speicher, danach in das Kurzzeitgedächtnis und anschließend in das Langzeitgedächtnis überführt.

das das einheitliche Konzept des Kurzzeitgedächtnisses durch ein aus mehreren Komponenten bestehendes und stärker prozessorientiertes Konstrukt namens „Arbeitsgedächtnis“ (*working memory*) ersetzt hat. Die Autoren postulieren, dass das Arbeitsgedächtnis aus verschiedenen modalitätsspezifischen Sklavensystemen zusammengesetzt ist und die Fähigkeit der aktiven Manipulation von Wahrnehmungsinhalten besitzt, wodurch es eine Schlüsselstellung in vielen kognitiven Leistungen, z.B. Entscheidungs- und Selektionsprozessen, einnimmt. Es wird in ihrer Theorie auf zwei Subsysteme hingewiesen: der visuell-räumliche Notizblock (*visuospatial sketchpad*) und die phonologische Schleife (*phonological loop*), die beide durch die zentrale Exekutive (*central executive*) koordiniert werden (vgl. Abbildung 1.6) (Baddeley et al., 1974). Ein weiteres wichtiges Merkmal des Modells von Baddeley und Hitch ist die Erweiterung des Kurzzeitgedächtnisses um die „kontrollierte Aufmerksamkeit“ (*controlled attention*). Dies trägt der Tatsache Rechnung, dass das Arbeitsgedächtnis nicht nur als eine zeit- und kapazitätsbegrenzte Speicherkomponente verstanden werden soll (Baddeley et al., 1999b). Darüber hinaus spielt ein episodischer Puffer (*episodic buffer*) beim Speichern der Informationen ins Langzeitgedächtnis sowie beim Abrufen von Gedächtnisinhalten eine Rolle (Reposvs et al., 2006). Im Folgenden werden die einzelnen Komponenten des Arbeitsgedächtnisses (vgl. Abbildung 1.6) nach Baddeley und Hitch und ihre Funktionen kurz erläutert.



**Abbildung 1.6 Multimodales Modell des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley (2000)**

#### 1.3.2.1 Phonologische Schleife (Phonological Loop)

Die Aufgabe, sprachbasierte Repräsentationen für die Dauer des im Arbeitsgedächtnis erfolgten Verarbeitungsprozesses verfügbar zu halten, wurde in dem Modell von Baddeley und Hitch (1974) der phonologischen Schleife zugeschrieben. In ihrer Theorie postulieren Baddeley und Hitch, dass dieses Subsystem in zwei weitere Komponenten untergliedert ist, nämlich in den phonologischen Puffer (*phonological buffer*) und in ein artikulatorisches Wiederholungssystem (*articulatory rehearsal system*). Die wahrgenommenen sprachlichen Informationen gelangen unmittelbar in den phonologischen Puffer, der als eine Art von Input-Gedächtnis verstanden werden kann, dessen Inhalte ohne Auffrischung nach etwa einer bis zwei Sekunden gelöscht werden. Damit die phonologischen Informationen im Arbeitsgedächtnis gespeichert werden können, müssen sie durch subvokalisierte Wiederholungsprozesse aufrecht erhalten werden, was laut Baddeley im artikulatorischen Wiederholungssystem erfolgt.

Die neuronalen Korrelate der phonologischen Schleife wurden hauptsächlich mit PET untersucht und im linken supramarginalen Gyrus, Broca Areal sowie im linken prämotorischen Kortex identifiziert. Dabei zeigen diese Regionen sowohl bei gesunden älteren Erwachsenen (Paulesu et al., 1993; Salmon et al., 1996), als auch bei Patienten mit AD (Collette et al., 1997) während des Lösen einer verbalen Gedächtnisaufgabe Aktivierung.

Es werden widersprüchliche Befunde zur Beeinträchtigungen der Funktionen von phonologischer Schleife in AD berichtet. Einige Studien weisen darauf hin, dass die Fähigkeiten des verbalen Arbeitsgedächtnisses bei dieser Störung eingeschränkt sind (Spinnler et al., 1988; Hulme et al., 1993), wohingegen andere es nicht bestätigen konnten (Belleville et al., 1996). In einer Metaanalyse postulieren Huntley et al. (2010), dass diese uneinheitlichen Befunde die Heterogenität der AD widerspiegeln. Weiterhin deuten die Autoren darauf hin, dass die Funktionen der phonologischen Schleife mit dem Fortschreiten der AD nachlassen (Huntley et al., 2010). So weisen Personen mit MCI keine Einschränkungen in der phonologischen Schleife auf, wobei die Beeinträchtigungen bei milder und moderater AD zum Vorschein kommen (Greene et al., 1995; Hodges et al., 1995; Baudic et al., 2006; Traykov et al., 2007). Zudem zeigen Befunde der longitudinalen Studien, dass Einbußen in der phonologischen Schleife im präklinischen Stadium der AD nicht nachweisbar sind (Bäckman et al., 2001; Twamley et al., 2006) und keine Voraussagen bezüglich der Entwicklung von AD ermöglichen (Bondi et al., 1994).

### *1.3.2.2 Räumlich-visueller Notizblock (Visuospatial Sketchpad)*

Die nicht-sprachliche Subkomponente des Arbeitsgedächtnisses wird als visuell-räumlicher Notizblock bezeichnet, der laut Baddeley und Hitch (1974) für die Verarbeitung und Aufrechterhaltung von visuellen und räumlichen Informationen zuständig ist. Hierbei unterscheidet man zwischen zwei Bestandteilen des Notizblocks, die sich gegenseitig in ihren Funktionen ergänzen: dem visuellen Zwischenspeicher (*visual cache*) und einer räumlichen Komponente, dem *inner scribe* (Logie et al., 1997; Pickering et

al., 2001). Der visuelle Zwischenspeicher wird als ein passiver zeitlich-limitierter Speicher bezeichnet, der die Informationen über statische Merkmale der Objekte (z. B. Farbe, Größe und Form) bereithält. Räumliche Informationen motorischer, taktiler oder haptischer Natur werden dagegen in einem aktiven Wiederholungssystem gespeichert, nämlich dem *inner scribe* (Baddeley, 2003).

Die Befunde der bildgebenden Verfahren weisen auf mehrere neuronale Repräsentationen des visuell-räumlichen Notizblocks hin. Demnach werden seine Funktionen mit kortikaler Aktivierung im frontalen, posterior-parietalen sowie okzipitalen Kortex assoziiert (Jonides et al., 1993; Smith et al., 1999). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass die prämotorischen Areale und der linke superior-parietale Kortex eine Rolle bei der Abspeicherung und dem Abruf von räumlichen Informationen spielen (Smith et al., 1999). Ebenso ist der inferiore parietale Kortex für Abspeicherung der Informationen zu Objektmerkmalen zuständig ist (Wager et al., 2003).

In der Forschungsliteratur wurden Beeinträchtigungen des visuell-räumlichen Notizblocks bei Patienten mit AD berichtet. Allerdings hängen diese Einschränkungen mit dem Nachlassen der Funktionen der zentralen Exekutive zusammen (Huntley et al., 2010). Die Einbußen in den Leistungen von visuell-räumlichen Notizblock getrennt von der zentralen Exekutive bei AD-Patienten konnte in einer Studie von MacPherson et al. (2007) nachgewiesen werden. Weiterhin werden Beeinträchtigungen des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses bei Patienten mit MCI berichtet (Egerhazi et al., 2007; Saunders et al., 2010).

Obwohl die zahlreichen Studien ein breites Spektrum der Hirnareale zeigen konnten, die beim Ausführen verbaler und visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisaufgaben aktiviert werden, wird eine Varianz in der kortikalen Aktivierung bei Personen mit AD beobachtet, die von Arbeitsgedächtnisleistungen abhängt (Huntley et al., 2010). Dies weist auf eine Heterogenität der Arbeitsgedächtnisdefizite, die vor allem in frühem Stadium der AD berichtet werden (Huntley et al., 2010).

### 1.3.2.3 Zentrale Exekutive (*Central Executive*)

Die wichtigste Funktion des Arbeitsgedächtnismodells nach Baddeley und Hitch (1974) wird der zentralen Exekutive zugeschrieben (Repovs et al., 2006). Sie wird als ein komplexes und flexibles Aufmerksamkeitskontrollsystem verstanden, das für die Steuerung aller für die Informationsverarbeitung wichtigen Prozesse zuständig ist. Laut Baddeley und Logie (1999) gehören dazu vor allem: Koordination von Hilffsystemen des Arbeitsgedächtnisses, Kontrolle der Strategien für das Enkodieren und Abrufen von Informationen sowie Verteilung von Aufmerksamkeit und mentaler Manipulation der im visuell-räumlichen Notizblock und in der phonologischen Schleife gespeicherten Gedächtnisinhalte. Dabei ist es anzumerken, dass die zentrale Exekutive über keine zusätzliche Speicherkapazität verfügt, sondern auf die Ressourcen der „Sklavensysteme“ zugreift. Weiterhin wird sie als eine Komponente definiert, die das Arbeitsgedächtnis mit dem Langzeitgedächtnis verknüpft (Baddeley et al., 1999b).

Die bildgebenden Studien weisen darauf hin, dass es keine neuronalen Korrelate spezifisch für die zentrale Exekutive gibt. Die kortikale Aktivierung hängt eher von der Art der eingesetzten Arbeitsgedächtnisaufgaben ab. Es wird die Störung der zentralen Exekutive in milder AD berichtet (Baddeley et al., 1999a; Belleville et al., 2007; Peters et al., 2007), wobei es Hinweise darauf gibt, dass diese Funktionen ebenfalls in präklinischem Stadium der AD beeinträchtigt sind (Huntley et al., 2010). Die Befunde zu dem Nachlassen von zentraler Exekutive bei MCI Patienten scheinen widersprüchlich zu sein. So konnte beispielsweise (Belleville et al., 2007) keine Einschränkungen in dieser Komponente des Arbeitsgedächtnis bei MCI-Patienten zeigen. Allerdings wurde eine verbale Aufgabe (*alphabet span task*) zur Messung Funktionen von zentraler Exekutive in MCI verwendet.

### 1.3.2.4 Episodischer Puffer (*Episodic Buffer*)

Das ursprüngliche Modell vom Baddeley und Hitsch (1974) lieferte jedoch keine Erklärungen, wie beispielsweise die Informationen aus der phonologischen Schleife und visuell-räumlichen Notizblocks miteinander koordiniert werden bzw. wie sie mit Inhalten

des Langzeitgedächtnisses verbunden sind (Repovs et al., 2006). Aus diesem Grunde erweiterte Baddeley (2000) das Konzept des Arbeitsgedächtnisses um eine neue Komponente, den episodischen Puffer (*episodic buffer*), der Abruf und die Integration der Informationen aus verschiedener Modalitäten unterstützen sollte. Demnach werden phonologische, visuelle sowie räumliche Inhalte mit Hilfe von *multi-modal Code* im episodischen Puffer konsolidiert, so dass die Umwelt als etwas Kohärentes wahrgenommen werden kann. Weiterhin besteht die Rolle dieses Systems in einer Verbindung der Informationen der beiden Module des Arbeitsgedächtnisses mit dem Langzeitgedächtnis, was zur Entstehung einer komplexen Struktur bzw. Episode bei Gestaltung der Gedächtnisinhalte führt (Baddeley, 2003, Repovs et al., 2006). Daher ist der episodische Puffer dem Konzept des episodischen Gedächtnisses nach Tulving (1985) ähnlich, wobei der Unterschied in der zeitlichen Begrenzung des ersten besteht. Die Kontrolle über diese Komponente des Arbeitsgedächtnisses wird ebenso der zentralen Exekutive zugeschrieben.

Es gibt Hinweise darauf, dass die Funktionen des episodischen Puffers in AD Einbußen aufweisen (Peters et al., 2007). Allerdings muss diese Komponente des Arbeitsgedächtnis noch besser erforscht werden (vgl. Huntley et al., 2010).

### ***1.3.3 Rolle der Inhibition in Informationsverarbeitung***

Seitdem Luria (1961) postulierte, dass inhibitorische Prozesse eine wichtige Rolle in der Kognition des Menschen spielen, gelang Inhibition in den Fokus zahlreicher Untersuchungen.

Die Definitionen der Inhibition variieren abhängig vom konzeptuellen Rahmen und den Bereichen, in denen die Studien zu inhibitorischen Prozessen durchgeführt wurden. So wird die Inhibition im Bezug auf selektive Aufmerksamkeit (Neill, 1977; Tipper et al., 1994), visuelle Aufmerksamkeit (Posner et al., 1975), Arbeitsgedächtnis (Zacks et al., 1994) oder Sprache (Gernsbacher et al., 1991) erforscht und demnach unterschiedlich beschrieben (Amieva et al., 2004).

Angesichts der Vielzahl von Erklärungsmodellen zu diesem Konzept, versuchten Bjorklund und Harnishfeger (1995) eine übergreifende Definition der Inhibition zu entwickeln. Hierbei wird die Inhibition als ein Ensemble der kognitiven *top-down* Prozesse beschrieben, das die Suppression einer bereits initiierten Reaktion bzw. automatischen Handlungstendenz sowie das Unterlassen irrelevanter Aktionen ermöglicht. Weiterhin wird die Inhibition als ein Prozess des bewussten Aufmerksamkeitsfokus verstanden, der die Resistenz gegen interferierende Auswirkung von potentiell attraktiven und somit ablenkenden Stimuli gewährleistet. Daher gehören die inhibitorischen Kontrollmechanismen zu den kritischen Komponenten jeglicher präziser und fehlerfreier Leistungsfähigkeiten im alltäglichen Leben (Munoz et al., 2004). So können Defizite in diesem Bereich der exekutiven Funktionen zu Problemen im effizienten Entscheidungstreffen führen sowie Ausführung kontextbezogener und bewusst generierter Reaktionen beeinträchtigen.

Es besteht weitgehende Übereinstimmung, dass es mehrere und nicht nur ein Inhibitionssystem gibt, die all die mentalen und behavioralen Aspekte der Inhibition umfassen (Connelly et al., 1993; Kramer et al., 1994; Bjorklund et al., 1995; Nigg, 2000). Diese Unterteilung in spezifische inhibitorische Funktionen erfolgte aufgrund abweichenden und zum Teil widersprüchlichen Befunde aus den Studien zu normalen Alterungseffekten, die unterschiedliche Aufgaben zur Inhibitionsuntersuchung verwendet haben (Connelly et al., 1993; Kramer et al., 1994).

In der vorliegenden Arbeit wird der Begriff Inhibition als eine beabsichtigte und kontrollierte Aktion zur Suppression automatischer Handlungsweisen verstanden, die im Gegensatz zur reaktiven Inhibition<sup>9</sup> als eine der basalen Komponenten exekutiver Funktionen verstanden wird (Miyake et al., 2000). Diese Art der inhibitorischen Prozesse

---

<sup>9</sup> Als Beispiele für Inhibition, die von Miyake et al. (2000) als „reaktiv“ bezeichnet wird, können *negative priming* oder *inhibition of return* genannt werden (vgl. Miyake et al. 2000). Diese Prozesse sind in der Regel unbeabsichtigt (Logan, 1994; Miyake et al., 2000).



kann mit Hilfe der Stroop-Aufgabe (Stroop, 1935), dem Antisakkaden-Paradigma (Hallett, 1978) oder der Stop-Signal-Aufgabe (Logan, 1994) erfasst werden. Obwohl die spezifischen Reaktionen, die in jeder dieser Aufgaben unterdrückt werden müssen, sich voneinander unterscheiden, in allen wird eine willentliche Hemmung automatischer Verhaltensweisen verlangt. So erfordert eine erfolgreiche Handlung in diesem Zusammenhang eine Selektion relevanter Aspekte des bevorstehenden Problems, die Unterdrückung irreführender Informationen und die Auswahl einer angemessenen Reaktion (Miyake et al., 2000). Dabei legen Befunde zahlreicher bildgebender Studien nahe, dass für die Inhibition präpotenter Verhaltenstendenzen vor allem der rechte inferiore PFC zuständig ist (Aron et al., 2004).

In der Forschungsliteratur wird postuliert, dass die Untersuchung der kontrollierten Inhibitionsprozesse in AD aufschlussreich sein kann, insbesondere aufgrund von ihrer Auswirkung auf andere kognitiven Domänen (Amieva et al., 2004). In einer Studie zum No-Go, Go/No-Go Paradigma sowie dem Antisakkaden-Paradigma konnte eine schlechtere Leistung der Patienten mit AD in diesen Aufgaben gezeigt werden. Allerdings korrelierte nur die Frequenz der nicht korrigierten Fehler in Antitask mit den kognitiven Tests, die zur Diagnose von AD herangezogen werden (Crawford et al., 2005). Darüber hinaus untersuchten Amieva et al. (2002) die Inhibition bei Patienten mit AD mit Hilfe von vier verschiedenen Aufgaben, und zwar Stroop-Task, Stop-Signal-Task, Go/No-Go-Task sowie *Negative-Priming*-Task. Die Probanden zeigten Beeinträchtigungen in allen Aufgaben bis auf Go/No-Go-Task. Daher weisen die Autoren auf Beeinträchtigungen nur in bestimmten inhibitorischen Prozessen in AD hin (Amieva et al., 2002). Weiterhin konnten Einschränkungen der Leistung im Anti-Sakkaden-Paradigma bei Patienten mit AD festgestellt werden (Currie et al., 1991; Crawford et al., 2005; Mosimann et al., 2005). In einer Metaanalyse zur Inhibitionsstörungen weisen Amieva et al. (2004) darauf hin, dass sich Beeinträchtigungen bei Patienten mit AD in diejenigen Aufgaben zeigen, in denen die kontrollierten (willentlichen) Inhibitionsprozesse beansprucht werden, wohingegen die Funktionen automatischer (reflexiver) Inhibition unbeeinträchtigt bleiben (Amieva et al., 2004).

Die Inhibitionsstörungen bei MCI wurden nur selten untersucht. Auf keine Störung der Inhibition von motorischen Reaktionen in MCI-Patienten weisen Kesinger et al. (2003), die diese Funktionen im Bezug auf Leistungen in N-Back-Paradigma erfasst haben. Die Einbußen der inhibitorischen Funktionen bei den MCI-Patienten konnten mittels Stroop-Test festgestellt werden (Kramer et al., 2006; Traykov et al. 2007). Im Gegensatz dazu fanden Zhang et al. (2007) keine Beeinträchtigungen der Inhibition bei MCI Patienten im Bezug auf Stroop-Aufgabe.

### ***1.3.4 Zusammenfassung***

Die neuen Befunde zur AD und MCI weisen auf Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen bei diesen Störungen hin. Dabei spielen diese kognitiven Fähigkeiten eine wichtige Rolle bei Überwachung und Koordination komplexer, beabsichtigter, nicht automatisierter und an die Umwelt angepasster Handlungen (Baddeley, 2003).

Eine zentrale Rolle bei der aktiven Verarbeitung von Informationen wird dem Arbeitsgedächtnis zugeschrieben, von dessen Effizienz eine erfolgreiche Bewältigung alltäglicher kognitiver Aufgaben abhängt (Baddeley 2003). Darüber hinaus können Defizite der inhibitorischen Funktionen zu Problemen im effizienten Entscheidungstreffen führen sowie Ausführung kontextbezogener und bewusst generierter Reaktionen beeinträchtigen (Miyake et al. 2000).

Es konnten Einbußen dieser Funktionen aufgrund vom pathologischen Altern festgestellt werden. Die Einschränkungen des Arbeitsgedächtnisse sowie der präpotenten Inhibition in AD werden oft berichtet. Es gibt jedoch nur wenige und zum Teil widersprüchliche Befunde zur kognitiven Funktionen, und insbesondere exekutiven Funktionen im Allgemeinen sowie Arbeitsgedächtnis und Inhibition, in a-MCI. Die Untersuchung dieser Prozesse bei Personen mit MCI kann einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der pathologischen Alterungsprozesse leisten.

## **1.4 Bewegungsbezogener Therapieversuch zur Vorbeugung vor Demenz**

### ***1.4.1 Therapieansätze von MCI***

Die Behandlung dementieller Syndrome zählt gegenwärtig wie zukünftig zu den größten therapeutischen Herausforderungen. Dabei besteht jedoch keine Möglichkeit einer Rückbildung dieser Störung, sondern man versucht vielmehr sie aufzuhalten bzw. ihr Fortschreiten einzudämmen. Zu einer medikamentösen Behandlung kognitiver Beeinträchtigungen unterhalb der Demenz-Schwelle liegen bisher kaum ausreichende Erfahrungen vor, was dazu führt, dass Personen mit MCI sich im „therapeutischen Fenster“ befinden. Dabei liegt die Vermutung nahe, dass gerade bei ihnen die Aussicht auf Erfolg einer Behandlung erheblich größer ist als bei Demenzkranken.

### ***1.4.2 Prävention dementieller Erkrankung vom Alzheimer Typ***

In der Fachliteratur gibt es Hinweise darauf, dass es dem geistigen Verfall durch stimulierende lebensstilbedingte Aktivität entgegengewirkt werden kann. Hierzu spricht man insbesondere von den ernährungs – und gesundheitspflegebezogenen Gewohnheiten eines Menschen, sowie von der positiven Wirkung der so genannten kognitiven Trainings- und physischer Aktivität (Kramer et al., 1999; Kramer et al., 2006a; Jokela et al., 2010).

#### ***1.4.2.1 Einfluss des Lebensstils und kognitiver Trainings auf die Alterungsprozesse***

In einer Studie haben Hultsch et al. (1999) die Frage gestellt, ob ein bewusst gesunder, aktiver und facettenreicher Lebensstil der kognitiven Leistungsminderung im Alter vorbeugen kann. Untersucht wurden insbesondere der Einfluss einer gesunden und ausgewogenen Ernährung, die Vermeidung schädlicher Verhaltensweisen wie Rauchen oder übermäßigen Alkoholgenusses sowie der Einfluss kognitiver und physischer Aktivitäten. Aufgrund des Studiendesigns konnte nicht sicher herausgefiltert werden, welcher der untersuchten Aspekte zu den dauerhaft anhaltenden Verbesserungen führen kann. Zu ähnlichen Ergebnissen ist auch Karp et al. (2006) gekommen, in deren Studie insge-

samt 776 Probanden im Alter von 75 Jahren und älter untersucht wurden. Bei den Personen, die kognitives, physisches und soziales Engagement zeigten, sank das Demenzrisiko nachweislich. Welcher der dreier Aspekte die Alterung des Gehirns günstig beeinflusst, konnte ebenfalls auch hier nicht belegt werden.

Sitzer (2006) und Farina (2002) konstatieren, dass es bislang noch keine sicheren Hinweise dafür gibt, kognitives Altern im späteren Lebensabschnitt mittels geistiger Aktivität durch alltägliche Übungen zu beeinflussen. In einer Meta-Analyse (Sitzer, 2006) wurden die Auswirkungen bewährter therapeutischen Strategien bei Personen mit altersassoziierter Gedächtnisstörung untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass ein kognitives Training zu signifikanten Leistungssteigerungen unmittelbar nach der Beendigung des Übungsprogramms führen kann. Längerfristige und vor allem nachhaltige Verbesserungen wurden hingegen nicht nachgewiesen. Weiterhin hat sich gezeigt, dass komplexe Gedächtnisstrategien für ältere Menschen mit niedriger kognitiver Ausgangsleistung wenig hilfreich sind. Die Wirksamkeit kognitiver Trainingsprogramme ist bei Patienten mit leichter kognitiver Störung bisher nur sehr selten untersucht worden (Sitzer, 2006; Farina, 2002). Hieraus wurde gefolgert, dass es zukünftig von großer Bedeutung sei, umfassendere Studien und Untersuchungen bei Personen mit Mild Cognitive Impairment vorzunehmen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass verschiedene Studien bisher keine eindeutigen Hinweise auf eine protektive Wirkung durch ein kognitives Trainings im Sinne eines „Gehirnjoggings“ bieten.

### *1.4.2.2 Einfluss der physischen Aktivität auf die kognitiven Leistungsfähigkeiten*

Viele Studien stützten die Überzeugung, dass körperliche Aktivität zu den wichtigsten Merkmalen einer gesunden Lebensführung zählt. Aus der hierdurch gewonnenen Lebensqualität kann letztlich eine bessere physische und mentale Gesundheit während der gesamten Lebensspanne resultieren (Laurin et al., 2001; Yaffe et al., 2001; Larson et al., 2006). Sowohl Tierversuche als auch eine Vielzahl von Untersuchungen an Menschen

haben gezeigt, dass körperliche Aktivität<sup>10</sup> zu Verbesserungen verschiedener Aspekte kognitiver Leistungen führen kann.

Mit dem Ziel, den Zusammenhang zwischen körperlicher und kognitiver Fitness zu erforschen, wurden in der Literatur gesunde junge Probanden (Pereira et al., 2007), gesunde ältere Probanden (Colcombe et al. 2004), MCI-Patienten (Uffelen et al. 2006; Laurin et al., 2001; Larson et al., 2006; Yaffe et al., 2001) oder Alzheimer-Patienten (Ennen et al., 2008) untersucht. In verschiedenen Studien wurden signifikante Verbesserungen der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit nach einem über 3 Monate dauernden Ausdauertraining aufgezeigt (Laurin et al., 2001; Yaffe et al., 2001; Colcombe et al., 2004; Larson et al., 2006; van Uffelen et al., 2008). Allerdings gibt es in der Literatur widersprüchliche Befunde im Bezug auf Leistungszuwachs in kognitiven Aufgaben bei älteren Personen. Während einige Studien den positiven Einfluss der physischen Aktivität auf die Kognition berichten (Kramer et al., 1999; Hillman et al., 2008), konnten andere einen solchen Zusammenhang nicht feststellen (Hill et al., 1993; Van Boxtel et al., 1996). Dies ist laut der *selective improvement*-Hypothese nach Kramer und Colcome (2003) dadurch zu erklären, dass die körperliche Fitness eher eine selektive Auswirkung auf die Kognition zeigt, indem sie sich spezifisch auf die mit präfrontalem Kortex verbundenen Funktionen beschränkt (Kramer et al., 1999; Kramer et al., 2003). So konnte in verschiedene Meta-Analysen, bei denen bei älteren Erwachsenen die Effekte von Fitnesstraining auf die kognitiven Prozesse untersucht wurde, Verbesserungen in den Aufgaben mit hoher Anforderung an die exekutive Kontrolle, wie z. B. Arbeitsgedächtnis, Inhibition, Aufmerksamkeit, sowie der Umgang mit Ambi-

---

<sup>10</sup> Ein körperliches Ausdauertraining ist dabei dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 20% der Skelettmuskulatur zyklisch aktiviert wird und die Belastungsintensität bei 40-60% der Reserve der maximalen Herzfrequenz liegt. Zu den typisch zyklischen aeroben Sportarten zählen Ausdauerbelastungen wie sie beim Walking, beim Nordic Walking oder Joggen, aber beispielsweise auch beim gleichmäßigen Radfahren oder Skilanglaufen erreicht werden (Quittan, 2005).

guität oder visuell-räumlicher Verarbeitung, nachgewiesen werden (Kramer et al., 1999; Colcombe et al., 2004; Etnier et al., 2006).

#### 1.4.2.3 Einfluss der physischen Aktivität auf das Gehirn

Die Ergebnisse zahlreicher tierexperimenteller Untersuchungen der letzten Jahre legen darüber hinaus nahe, dass körperliche Aktivität einen positiven Einfluss auf neuronale Prozesse hat, die insbesondere mit den Lern- und Gedächtnisleistungen assoziiert sind (Vaynman et al., 2004; van Praag et al., 2005; Cotman et al., 2007).

So wurde bei stärker körperlich aktiven Nagetieren im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nachgewiesen, dass sich die Konzentration von BDNF (*Brain-derived neurotrophic factor*) erhöht hat. BDNF wirkt neuroprotektiv und fördert synaptische Plastizität (van Praag et al., 2005). Positiv beeinflusst wird in diesem Zusammenhang auch die Neurotransmission, die Gehirnvaskularisierung und -durchblutung sowie die Neurogenese im Bereich des Hippocampus (Cotman et al. 2007).

Ähnliche Ergebnisse konnten zwischenzeitlich auch bei Menschen beobachtet werden. Studien, die geirnbildgebende Techniken angewendet haben, weisen darauf hin, dass physische Aktivitäten in Abhängigkeit vom Alter der Probanden zu statistisch bedeutsamen Veränderungen in der Gehirnstruktur und den Gehirnfunktionen führen (Laurin et al., 2001; Larson et al., 2006; Yaffe et al., 2001, Uffelen et al. 2006; Colcombe et al. 2004). Colcombe et al. (2004) untersuchten gesunde Probanden vor und nach einem 6-monatigen Ausdauertraining mit Hilfe von fMRI. Sie stellten nach dem Training eine signifikant höhere Hirnaktivität hinsichtlich der Exekutivfunktionen fest. Bei jungen Erwachsenen konnte mit Hilfe von MRT ein erhöhtes zerebrales Blutvolumen sowie eine kognitive Leistungssteigerung im Kontext von körperlicher Aktivität festgestellt werden (Hillman et al., 2008).

Die Untersuchungen mittels Elektroenzephalographie liefern ebenso Beweise für eine positive Auswirkung des Ausdauertrainings auf die kognitiven Funktionen des Menschen (Dustman et al., 1990; Lardon et al., 1996; Heyn et al., 2004). So konnten mit

Hilfe von *Baseline spectral frequency distribution* bei Aerobic-treibenden Personen erhöhte Theta- (4-8HZ), Alpha (8-13Hz) und Betapower sowie höhere mittlere Frequenz bei Delta (0.25-4Hz), Theta und Beta –Wellen festgestellt werden (Mecklinger, 1992). Diese Befunde suggerieren, dass physische (aerobe) Aktivität den Ausgangspunkt der elektrokortikalen Funktionen beeinflusst und somit sich auf kognitive Leistungen auswirken kann. Weiterhin wurden mittels EEG-P300 zwischen Aerobic-treibenden und weniger körperlich aktiven Personen Unterschiede in der Amplitude und Latenz, in einem Netz von neuronalen Strukturen festgestellt, das folgende Areale einschließt: frontal lobe, anterior cingulate cortex (ACC), infero-temporal lobe und parietal cortex (Mecklinger et al., 1992; McDowell et al., 2003). Diese Hirnareale sind bei kognitiven Operationen beteiligt wie z.B bei der Verarbeitung von Stimuli und Aktualisierung neuer Gedächtnisinhalte. Im Übrigen wurde mit Hilfe von *Dipole modelling* bei fitten älteren Erwachsenen beim Lösen von Aufgaben, die im unterschiedlichen Ausmaße die exekutive Funktionen erfordern, reduzierte Aktivität in ACC festgestellt (van Veen et al., 2002). Daher lassen sich die Schlüsse ziehen, dass die physische Aktivität mit verstärkter *Top-down* Kontrolle während der Ausführung einer solchen Aufgabe verknüpft ist.

Außerdem ließen sich mittels voxelbasierter Morphometrie (VBM) die strukturellen Veränderungen in grauer sowie weißer Substanz bei sportlichen Personen nachweisen. So nahm die Anzahl der Nervenzellen in den präfrontalen und temporalen Arealen sowie der Nervenfasern in den frontalen Strukturen zu. Diese Befunde suggerieren, dass sogar die Prozesse, die eine substanzielle altersbedingte Änderung zeigen, für eine eventuelle Intervention zugänglich sind (Kramer et al., 2007).

#### ***1.4.3 Zusammenfassung der Befunde zum Einfluss der körperlichen Fitness auf die Kognition***

Zurzeit können Therapiemöglichkeiten zur Bekämpfung der Alzheimer-Demenz höchstens zu einer Verlangsamung der pathologischen Veränderungen führen und wirken lediglich symptomatisch und nicht kausal. Zudem weisen Ergebnisse verschiedener

Studien darauf hin, dass körperliche Aktivität einen positiven Einfluss auf kognitive Funktionen und auf damit verbundene neuronale Prozesse hat. Weiterhin mehrten sich Hinweise dafür, dass körperliche Fitness die Entwicklung einer Demenz vorbeugen kann. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob ein speziell für MCI-Patienten konzipiertes Ausdauertraining eine wirksame und v.a. für das Gesundheitssystem kostengünstige Therapieform sein kann.

## 2. Fragestellung

Die Abgrenzung der altersgerechten und pathologischen Alterungseffekten gehört zu den größten Herausforderungen der heutigen Wissenschaft. Daraus resultierte eine Einführung des Konzeptes von *Mild Cognitive Impairment* (MCI), das dem Übergangstadium zwischen normalem Altern und Demenz entspricht. Obwohl das Krankheitsbild von MCI bereits für über eine Dekade in der Fachliteratur diskutiert wird (Petersen, 2003), besteht nach wie vor eine Kontroverse zur Charakterisierung, Definition sowie klinischer Implementierung dieses Begriffes (Chertkow et al., 2008). Herkömmlicherweise werden die Defizite im episodischen sowie semantischen Gedächtnis mit MCI in Zusammenhang gebracht (Petersen, 2004; Chertkow et al., 2008). Andererseits legen neuere Befunde zur MCI-Störung nahe, dass neben semantisch-episodischem Gedächtnis auch andere kognitive Domänen beeinträchtigt sein können (z.B. Tabert, 2006; Wishart, 2006; Traykov, 2007; Dickerson, 2007; Economou et al., 2007). Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Evaluierung von Einbußen hinsichtlich exekutiver Funktionen bei Patienten mit amnestischem Typ von MCI. Hierzu wurden die Leistungen der Probanden mit a-MCI mit denen von einer altersgleichen Kontrollgruppe verglichen. Zur Erfassung der normalen Alterungseffekte wurden Vergleiche zwischen gesunden älteren Erwachsenen und jungen Probanden durchgeführt. Dies sollte zur Beantwortung folgender Fragestellung dienen:



- (I) Unter Berücksichtigung der Hinweise, dass Einbußen hinsichtlich exekutiver Funktionen in Alzheimer Demenz vorliegen (Baudic et al., 2006; Schönknecht et al., 2007; McGuinness et al., 2009), suggerieren einige aktuelle Arbeiten, dass in MCI ähnliche Defizite neben den bereits bekannten Störungen des episodisches Gedächtnisses vorhanden sind, beziehungsweise früher auftreten (Dannhauser et al.; Iachini et al., 2009) 2009). Demnach sollte in der vorliegenden Arbeit der Frage nachgegangen werden, ob die Patienten mit dem amnestischen Typ eines MCI Einschränkungen in kognitiver Leistung zeigen. Hierbei ist der Bereich exekutiver Funktionen von besonderem Interesse. Zudem zeigen aktuelle Studien, dass vor allem visuell-räumliche Fähigkeiten (Tabert, 2006; Bokde, 2007), visuelle Aufmerksamkeit sowie Arbeitsgedächtnis das Störungsbild der Alzheimer Demenz prägen. Daher kann die Erfassung von visuell-räumlichen Prozessen einen wichtigen Ansatz zur Frühdiagnose von AD bilden (Greenwood, 2000; Parasuraman et al., 2002; Tabert et al., 2006; Dickerson et al., 2007; Iachini et al., 2009). Dementsprechend wurde der Fokus der Arbeit auf visuell-räumliche Aspekte von exekutiven Leistungsfähigkeiten der Patienten mit a-MCI gelegt, die mittels Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery *CANTAB* (Robbins et al., 1994) untersucht wurden.

### **Hypothese:**

- a. Es wird erwartet, dass die gesunden älteren Probanden im Vergleich zu den gesunden jungen Probanden schlechtere Leistungen in Aufgaben zu visuell-räumlichen kognitiven Fähigkeiten erbringen, wobei sich keine Unterschiede in der Daueraufmerksamkeit und räumlicher Aufmerksamkeitspanne zwischen den beiden Gruppen nachweisen lassen sollten.
- b. Auf Grund der Befunde zu AD werden bei Patienten mit dem amnestischen Typ von MCI Einschränkungen in der Leistung bei

Aufgaben zu visuell-räumlichen kognitiven Fähigkeiten im Vergleich zu normal alternden älteren Probanden erwartet.

- (II) Zeigen sich die Einschränkungen in den unter (I) genannten Funktionen, so sollte der Frage nachgegangen werden, ob sich diese Beeinträchtigungen auf einzelne Funktionen beziehungsweise Funktionsbereiche eingrenzen lassen. Hierzu wird die Rolle des Arbeitsgedächtnisses in der bewussten Verarbeitung von visuell-räumlichen Informationen sowie der sakkadischen Augenbewegungen im Hinblick Inhibitionsprozesse bei Personen mit a-MCI erforscht. Obwohl in der aktuellen Literatur Befunde geliefert werden, dass eine Störung des Arbeitsgedächtnisses bereits bei beginnender AD vorliegt (Baddeley et al., 1991; Alescio-Lautier et al., 2007; McGuiness et al., in press), besteht ein Bedarf, diesen Bereich der exekutiven Funktionen bei Patienten mit a-MCI zu untersuchen. Dazu wurde das N-Back-Paradigma herangezogen (Owen et al., 2005). Neben des Arbeitsgedächtnisses gehört ebenso die Inhibition zu den exekutiven Funktionen, die aufgrund der Alterungsprozesse beeinträchtigt werden (Amieva et al. 2002, 2004). Hierzu wurde die Untersuchung mittels Augenbewegungsparadigmas (Hallet, 1978) durchgeführt.

### **Hypothese:**

- a. Gemäß der Befunde zu normalen Alterungsprozessen wird erwartet, dass ältere gesunde Probanden im Vergleich zu jungen gesunden Probanden eine Beeinträchtigung im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis zeigen.
- b. Weiterhin sollten sich bei älteren gesunden Probanden im Vergleich zu jungen gesunden Probanden Einschränkungen in der Leistung in Aufgaben zur inhibitorischen Kontrolle auftreten.

- c. Unter Berücksichtigung der neusten neuropsychologischen Studien zu MCI sollte bei a-MCI-Patienten im Vergleich zu gesunden alten Probanden eine Beeinträchtigung des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses auftreten.
  - d. Desweiteren wird erwartet, dass Patienten mit a-MCI verminderte Leistung in Aufgaben zur inhibitorischen Kontrolle bieten.
- (III) Weiterhin zeigen sich Diskrepanzen in Bezug auf Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen bei Personen mit amnestischen Subtyp von MCI (Dickerson et al., 2007; Nordlund et al., 2010). Uneinheitliche Ergebnisse während der Aufgabenlösung treten sowohl auf der Ebene der Verhaltensexperimente als auch in veränderten kortikalen Aktivierungsmustern auf (Vannini et al., 2007; Lenzi et al., 2009). Die Daten aus der Forschung zur AD weisen auf eine Heterogenität im Hinblick auf neuronale Korrelate des Arbeitsgedächtnisses bei diesen Patienten hin (vgl. Kapitel 1.1.3), wobei sowohl eine Hypo- (Yetkin et al., 2005), als eine Hyperaktivierung (Thulborn et al., 2000; Bokde et al., 2008) berichtet wird. Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit die neuronale Repräsentation des Arbeitsgedächtnisses der a-MCI-Patienten mittels fMRI erforscht.

**Hypothese:**

- a. Bei älteren gesunden Probanden sollte sich im Vergleich zu den jungen Gesunden eine Aktivierungsveränderung in einer Aufgabe zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis zeigen. Eine ähnliche Aktivierungsänderung wird bei einer Aufgabe zur präpotenten Inhibition vermutet.
- b. Ähnlich wie in Studien zu AD sollten Patienten mit a-MCI im Vergleich zu normal alternden älteren Probanden Aktivierungsveränderungen (d.h. eine pathologische Hyper- oder

Hypoaktivierung) im Bereich des fronto-parietalen Netzwerks, das mit Leistungen im Arbeitsgedächtnis assoziiert wird, aufweisen.

- c. Weiterhin werden Aktivierungsveränderungen bei a-MCI-Patienten während der Ausführung von Aufgaben zur präpotenten Inhibition erwartet.

(IV) Da in der Literatur über altersgerechte Alterungsprozesse sowie über AD eine Diskrepanz in der kortikalen Aktivierung bei Arbeitsgedächtnisleistungen abhängig vom Leistungsniveau der älteren Erwachsenen berichtet wird (Perlstein et al., 2001; Cabeza et al., 2002; Osaka et al., 2004; Nagel et al., 2009), wurde des Weiteren der Frage nachgegangen, ob sich dieser Effekt ebenfalls zwischen gesunden älteren Kontrollpersonen im Vergleich zu Personen mit a-MCI beobachten lässt. Dazu wurde ebenso die Methode der fMRI eingesetzt.

**Hypothese:**

- a. Unter Berücksichtigung der neusten Befunde zur kortikalen Aktivierung bei älteren gesunden Probanden in Arbeitsgedächtnisaufgaben wird bei Patienten mit a-MCI-*low-performers* eine Aktivierungsveränderung (d.h. eine pathologische Hyper- oder Hypoaktivierung) im Bereich des fronto-parietalen Netzwerks, das mit Leistungen in Arbeitsgedächtnis assoziiert wird, erwartet.
- b. Desweiteren sollten bei a-MCI-*high-performers* keine Aktivierungsveränderungen im Bereich des fronto-parietalen Netzwerks, das mit Leistungen im Arbeitsgedächtnis assoziiert wird, auftreten.

- (V) Immer mehr Studien geben Hinweise für einen Einfluss des ApoE-Status auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Personen, die noch keine für die Diagnose von MCI bzw. AD typische Symptomatik aufweisen (z.B. Parasuraman et al., 2002). Hinweise auf unterschiedliche neuronale Aktivierungsmuster des Arbeitsgedächtnisses wurde bei Personen gefunden, die Träger vom Allel ApoE4-pos sind, d.h. einem Risikofaktor für Erkrankung an AD (Wishart et al. 2006). Demnach wurden alle bisher genannten Funktionen in Bezug auf den Gen-Status sowohl bei a-MCI-Patienten als auch gesunden älteren Kontrollpersonen untersucht.

**Hypothese:**

- a. Es wird angenommen, dass ältere gesunde ApoE4-carrier im Vergleich zu älteren gesunden ApoE4-non-carrier Einschränkungen in Leistungen zu visuell-räumlichen, kognitiven Fähigkeiten zeigen.
- b. Zudem sollten ApoE4-carrier der älteren Gesunden und der a-MCI-Patienten im Vergleich zu älteren gesunden ApoE4-non-carrier eine Aktivierungsveränderung im Bereich des mit dem Arbeitsgedächtnis assoziierten fronto-parietalen Netzwerks aufweisen. Diese Tendenzen werden auch in der Leistung zu inhibitorischen Kontrollaufgaben vermutet.

- (VI) Zusätzlich erfolgte eine gewebe selektive Quantifizierung möglicher lokalen hirnmorphologischer Differenzen zwischen gesunden Personen und a-MCI-Patienten, um mögliche funktionelle und strukturelle Alternationen des Gehirns zu eruieren (Bokde, 2010; Ferreira et al., 2010). Dazu wurde die Methode der voxelbasierten Morphometrie herangezogen.

**Hypothese:**

- a. Befunde früherer Studien sollten mittels VBM repliziert werden, die über eine Dichteminderungen der grauen Substanz im Bereich des

präfrontalen Kortex und in den Arealen des medialen Temporallappens bei normalen Alterungsprozessen berichten.

- b. Gemäß der Befunde zu AD und MCI wird eine Atrophie der grauen Substanz vor allem im Bereich des linken Hippocampus und Gyrus parahippocampalis bei den a-MCI-Patienten im Vergleich zu den älteren gesunden Probanden erwartet.
- c. Weiterhin wird eine subtile Dichteminderung der grauen Substanz im Bereich des Hippocampus und Gyrus parahippocampalis bei den Trägern des ApoE4-Allels sowohl in der Gruppe der älteren gesunden Probanden als auch in der Gruppe der a-MCI-Patienten vermutet.

(VII) Befunde mehrerer Studien legen ebenfalls nahe, dass körperliche Fitness die Entwicklung einer Demenz vorbeugen kann (Larson et al., 2006; Laurin et al., 2001). Die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen weisen darauf hin, dass körperliche Aktivität einen positiven Einfluss auf neuronale Prozesse hat, die insbesondere mit den Lern- und Gedächtnisleistungen assoziiert werden (Vaynman et al. 2004; van Praag et al., 2005; Cotman et al. 2002, 2007). Weiterhin wird in einigen Studien postuliert, dass die Regionen, die eine substanzielle altersbedingte Änderung zeigen, für eine eventuelle Intervention zugänglich sind (Kramer, 2007, Hillman, 2008). Aus diesem Grunde stellt sich nach wie vor die Frage, ob ein speziell für MCI-Patienten konzipiertes Ausdauertraining eine wirksame Therapieform sein kann. Um den Einfluss eines körperlichen Trainings der a-MCI-Patienten auf die kognitiven Leistungsfähigkeiten zu untersuchen wurde die CANTAB-Untersuchung nach dem Training erneut durchgeführt. Darüber hinaus wurde die neuronale Repräsentation des Arbeitsgedächtnisses der a-MCI-Patienten, die an dem Training teilgenommen haben, und den a-MCI-Kontrollpersonen mittels fMRI verglichen.

**Hypothese:**

- a. Auf Grund der zahlreichen Hinweise auf die Rolle der körperlichen Fitness auf die Kognition wird eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten durch ein Ausdauertraining bei den Patienten mit a-MCI im Vergleich zu den a-MCI-Kontrollpersonen erwartet.
- b. Weiterhin wird bei a-MCI-Patienten, die am Ausdauertraining teilgenommen haben, eine Veränderung der Gehirnaktivität im Bezug auf visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis vermutet.
- c. Zudem sollte ein Fitness-Training bei a-MCI-Patienten zu messbaren Dichteveränderungen der grauen Substanz führen.

### **3. Methoden**

Alle in der Studie verwendeten Prozeduren wurden von der Ethikkommission der Universität Regensburg in Bezug auf ethische und rechtliche Unbedenklichkeit von biomedizinischen Forschungsvorhaben am Menschen gemäß der gesetzlichen Bestimmungen und den berufsrechtlichen Regelungen sowie gemäß der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki geprüft und genehmigt (vgl. Anhang A). Alle an der Studie teilnehmenden Personen erhielten Aufklärungsbögen und unterschrieben Einverständniserklärungen, die als Einwilligung zur Teilnahme sowie als Bestätigung galten. Dies galt als Bestätigung, dass die Probanden über alle maßgeblichen Aspekte der entsprechenden Studie bezüglich ihrer Durchführung und ihrer Risiken informiert wurden (vgl. Anhang C). Darüber hinaus wurde allen älteren Probanden nach Abschluss der Datenerhebung ein Auswertungsgespräch angeboten, dass ein Facharzt für Neurologie und Psychiatrie durchgeführt hat. Den selektierten Probanden wurde nach der abgeschlossenen Datenerhebung und Auswertung die Befunde über die neuropsychologischen Tests (*CERAD-Plus*, *CANTAB*, *Blockspanne*), fMRI und genetische Analyse erläutert. Den Personen,

die aufgrund der Verletzung von Einschlusskriterien an der Studie nicht teilgenommen hatten, wurde ein Auswertungsgespräch angeboten.

### **3.1 Rekrutierung und Auswahl der Probanden**

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte mit Hilfe von Anzeigen in Lokalzeitungen der Stadt Regensburg (vgl. Anhang B) sowie über die Gedächtnisambulanz der Psychiatrischen Universitätsklinik Regensburg, wo auf derzeitige Patienten sowie auf Teilnehmer von früheren a-MCI-Studien zurückgegriffen wurde. Zudem haben sich die Personen gemeldet, die über die Studie von Bekannten erfahren haben. Die Stichprobe der jungen, gesunden Probanden bestand aus Studenten der Universität Regensburg, die für die Teilnahme an dem Experiment mit Probandenstunden bzw. mit Probandengeld entlohnt wurden.

Zum Schutz der Probanden sowie um das Risiko verfälschender Einflüsse auf das Studienergebnis gering zu halten, wurden alle an der Studie partizipierende Personen mit der Ausnahme der Studenten neurologisch, internistisch, psychiatrisch und genetisch untersucht. Die dazu eingesetzten Verfahren sowie Ablauf der Rekrutierung sollen im Folgenden erläutert werden, wobei die genauen Informationen zu den Testverfahren dem Kapitel 3.3.1 zu entnehmen sind.

Zunächst wurde mit allen Studienteilnehmern ein telefonisches Interview durchgeführt, das der Informationsgabe zum Ablauf und Zweck der Studie sowie Erfragung möglicher Ausschlussgründe diente (Anamnesebogen vgl. Anhang D). Hierbei wurde gegenwärtiges Bestehen psychiatrischer bzw. neurologischer Erkrankungen sowie die Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf das zentrale Nervensystem geklärt (z.B. Psychopharmaka, Schmerzmittel). Weiterhin wurden das Vorkommen körperlicher Erkrankungen (z.B. Rheuma, Krebs, Herzprobleme) sowie Erkrankungen mit kognitiven Auswirkungen (z.B. Ischämie, Parkinson, Multiple Sklerose) erfragt. Zu den Ausschlusskriterien gehörten ebenso Faktoren, die Partizipation an der Studie erschwerten bzw. nicht möglich machen,



wie ungenügende Kenntnisse der deutschen Sprache, Geschäftsuntüchtigkeit oder Bestehen einer gesetzlichen Betreuung. Ferner wurden die Personen ausgeschlossen, die die Bedingungen zur Teilnahme an einer Untersuchung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie nicht erfüllen konnten. Zu den eliminierenden Kriterien gehörten in diesem Zusammenhang beispielsweise Metallteile im oder am Körper, Klaustrophobie, starkes Übergewicht, Atemprobleme oder Schwangerschaft. Im Bezug auf den körperlichen Interventionsversuch im Anschluß an die Studie diente als Ausschlussgrund sportliche Betätigung, die in ihrer Frequenz z.B. das Radfahren als Mittel der Fortbewegung ohne sportlichen Anspruch oder einmaliges wöchentliches *Nordic Walking* überschritten.

Als nächstes wurden die Probanden mit Hilfe von neuropsychologischen Testverfahren in Bezug auf weitere Einschluss- sowie Anschlusskriterien untersucht. So mussten alle Probanden das *Beck-Depressions-Inventar BDI II* (Hautzinger et al., 2006) und die *Symptom-Checkliste von L.R. Derogatis SCL-90-R* (Franke, 2002) ausfüllen, die zur Abklärung der gegenwärtigen psychischen Verfassung dienten. Als auffällig wurden Probanden gewertet, die im *BDI II* mindestens die Summe von neun Rohpunkten (Beck et al., 1961) oder im *SCL-90-R* mindestens einen t-Wert von 60 aufwiesen (Franke, 2002). Um eine Fehldiagnose auszuschließen, wurde mit allen Personen ebenso ein diagnostisch-psychologisches Gespräch durchgeführt, das dem Strukturierten Klinischen Interview *SKID-F* (Wittchen et al., 1997) für *DSM-IV* (Diagnostisches und Statistisches Handbuch psychischer Störungen; *American Psychiatric Association*; Sass et al., 2003) entsprach. Zum Ausschluss des Vorliegens einer primären Minderbegabung wurde allen Teilnehmern der *Wortschatztest WST* (Schmidt & Metzler, 1992) vorgelegt, wobei eine Mindestgrenze von einem IQ von 85 als Einschlusskriterium diente. Weiterhin wurden die Probanden mittels eines Fragebogens zur Händigkeit (Chapman et al., 1987) und hinsichtlich der Farbsehstörungen mit Hilfe von Farbtafeln nach Ishihara (*The Ishihara Color Test*, 1917) getestet.

Die diagnostischen Kriterien für a-MCI wurden dem AACD-Konzept (vgl. 1.2.1) zugrunde gelegt und entsprachen den revidierten Richtlinien, postuliert von Artero et al.

(2006) sowie den Direktiven für Diagnose der Alzheimer Demenz und MCI der *European Federation of Neurological Societies (EFNS)*; Chertkow et al., 2008). In diesem Zusammenhang lauten die in der vorliegenden Studie verwendeten Kriterien für a-MCI wie folgt: (1) Es liegen subjektive kognitive Beeinträchtigungen vor, die durch den Betroffenen und/ oder diesem nahestehende Personen mitgeteilt wurden, (2) In objektiven neuropsychologischen Tests müssen Einbußen vorhanden sein, die über den normalen Alterungsprozess hinausgehen (3) Das Vorliegen einer Demenz ist ausgeschlossen, (4) Das allgemeine Funktionsniveau sollte nicht beeinträchtigt sein, wobei das Bestehen zunehmender Schwierigkeiten bei der Durchführung von Alltagsaktivitäten nicht ausgeschlossen ist (Artero et al., 2006; Chertkow et al., 2008). Es wurden zur Diagnose von a-MCI der *CERAD-Plus* (Memory Clinic Basel, 2005) sowie die *Bayer Activities of Daily Living B-ADL* (Hindmarch, Lehfeld, Jongh & Erzigkeit, 1998) eingesetzt. Demnach wurden als kognitiv auffällig die Personen gewertet, deren Leistung in mindestens einem Untertest der *CERAD-Plus* ii Bezug auf visuelle oder verbale Gedächtnisleistungen wenigstens 1.5 *SD* unter der Norm lag (Artero et al., 2006; Petersen, 2004). Die Personen, deren Ergebnisse in jedem Untertest der *CERAD-Plus* sich höchstens 1 Standardabweichung (*SD*) unter der Norm befanden, wurden der Kontrollgruppe zugeordnet. Dabei ist anzumerken, dass die Teilnehmer, deren *CERAD-Plus* Profile den Profilen keiner der beiden Gruppen eindeutig entsprachen (z-Werte von -1.01 bis -1.49), aus der Studie ausgeschlossen wurden. Zudem wurden ebenso die Partizipierenden in die Studie nicht aufgenommen, deren Ergebnisse in *CERAD-Plus* mindestens 3 *SD* unter der Norm lagen. Diese Personen wurden an den Leiter der Gedächtnisambulanz am Bezirksklinikum der Universität Regensburg, PD Dr. Hans Klünemann, weitergeleitet. Aufgrund fehlender Normwerte in der *CERAD-Plus* wurde diese Untersuchung mit jungen Probanden nicht durchgeführt.

Weiterhin wurden diejenigen a-MCI-Patienten, die sich bereit erklärten am körperlichen Training teilzunehmen, zusätzlich sportmedizinisch untersucht.

Die Eingangsuntersuchung wurde bei insgesamt 133 älteren Personen durchgeführt, wobei 85 Untersuchte die Einschlussbedingungen erfüllten.

Anhand soeben erwähnter Kriterien wurden zunächst drei Gruppen gebildet: (1) junge gesunde Kontrollpersonen (KONjung), (2) gesunde ältere Kontrollpersonen (KONalt) sowie (3) Patienten mit a-MCI (MCI). Ferner wurden die beiden Gruppen von älteren Probanden im Bezug ApoE-Gen-Status in weitere Untergruppen unterteilt. So folgte eine Unterteilung innerhalb der KONalt-Gruppe: (2a) KONalt\_E3 und (2b) KONalt\_E4 und innerhalb der MCI-Gruppe analog (3a) MCI\_E3 und (3b) MCI\_E4, wobei keine Unterscheidung zwischen den Homo- und Heterozygoten gemacht wurde. Demnach reichte aus, wenn mindestens ein ApoE4-neg-Allel (d.h. E3/E2 oder E3/E3) bzw. ApoE4-pos-Allel (d.h. E3/E4, E2/E4 oder E4/E4) vorkam. Aus ethischen Gründen wurde bei der Stichprobe der jungen gesunden Probanden auf eine ApoE-Genotypisierung verzichtet.

### **3.2 Gruppencharakteristika**

Im folgenden Kapitel werden die Charakteristika der gebildeten Gruppen im Hinblick auf die soziodemographischen Kennzeichen sowie auf die erbrachten Leistungen in der *CERAD-Plus*-Testbatterie erläutert. Zunächst wird auf die charakteristischen Merkmale der drei Gesamtstichproben eingegangen, woraufhin eine Beschreibung der vier Untergruppen erfolgt.

Angaben zur Charakteristika der Gruppen, die am körperlichen Interventionsversuch im Anschluß an die Studie teilgenommen haben, befinden sich in Kapitel 6.4.1.

#### **3.2.1 Beschreibung der Stichproben**

Die Stichprobe der jungen Gesunden umfasste 19 Personen (10 Frauen/ 9 Männer) im Alter zwischen 18 und 32 Jahren ( $M = 23.21$ ,  $SD = 4.39$ ). Zu der Gruppe älteren Kontrollpersonen gehörten 24 Probanden (11 Frauen/ 13 Männer) zwischen 49 und 74 Jahren alt ( $M = 60.67$ ;  $SD = 7.16$ ). Beide Stichproben waren bezüglich der Geschlechtsverteilung vergleichbar ( $\chi^2(1; df = 43) = 0.20$ ,  $p = .763$ ). Verständlicherweise bestanden

dagegen Altersunterschiede ( $Z = -5.60, p < .001$ ). Die MCI-Gruppe bestand aus 39 Probanden (24 Frauen/ 15 Männer), die zwischen 39 und 74 Jahren alt waren ( $M = 62.31, SD = 8.6$ ). Zwischen beiden Stichproben der älteren Probanden waren Geschlechtsverhältnisse ähnlich ( $\chi^2 (1; df = 63) = 1.48, p = .298$ ).

Im Hinblick auf die Zusammensetzung der MCI- und KONalt- Gruppen muss jedenfalls angemerkt werden, dass - um Diskrepanzen im Ausbildungsniveau sowie im Alter zu eliminieren – zwei Personen aus der Kontrollgruppe von der Auswertung ausgeschlossen werden mussten.

Weiterhin bestanden erwartungsgemäß Differenzen zwischen MCI und KONalt Gruppen hinsichtlich ihrer *CERAD-Plus* Profile. Hierbei traten deutliche Unterschiede in den Gedächtnistests auf. Die Gruppen erzielten dagegen vergleichbare Ergebnisse in den Untertests: *Mini Mental Status Examination (MMSE)*, *Figuren Abzeichnen* sowie in der Anzahl der beim Lernen einer Wortliste aufgetretenen Intrusionen. Einen tabellarischen Überblick zum soziodemographischen Profil sowie zur *CERAD-Plus*-Ergebnissen der Gruppen KONalt und MCI liefert *Tabelle 3.1*.

Zusammenfassend lässt sich anhand der soeben dargestellten Befunde eine klare Trennung zwischen den Stichproben nachweisen.

***Tabelle 3.1 Sozialdemographische Zusammensetzung und Leistungen in der CERAD-Plus der Gruppen MCI und KONalt***

	MCI	KONalt	Prüfgröße	p
<b>Demographische Parameter</b>				
<b>Alter<sup>a)</sup></b>	62.31 (8.6)	60.67 (7.16)	-0.99	.325
<b>Ausbildung<sup>a)</sup></b>	13.10 (2.98)	13.67 (2.01)	-1.38	.169

Fortsetzung auf der nächsten Seite

<b>CERAD-Plus</b>				
<b>MMSE<sup>b)</sup></b>	-0.62 (0.98)	-0.15 (0.82)	-1.95	.056
<b>Semantische Flüssigkeit<sup>a)</sup></b>	-0.42 (1.05)	1.07 (1.42)	-3.81	<.001*
<b>Boston Naming Test<sup>a)</sup></b>	-0.28 (0.89)	0.42 (0.66)	-3.21	.001*
<b>Wortliste lernen<sup>b)</sup></b>	-1.26 (0.76)	0.09 (0.82)	-6.63	<.001*
<b>Wortliste abrufen<sup>b)</sup></b>	-1.15 (0.68)	0.52 (0.77)	-9.00	<.001*
<b>Savings Wortliste<sup>a)</sup></b>	-1.04 (1.41)	0.23 (0.82)	-3.86	<.001*
<b>Wortliste Intrusionen<sup>a)</sup></b>	-0.17 (0.99)	0.23 (0.81)	-1.45	.148
<b>Wortliste Rekognition<sup>a)</sup></b>	-0.33 (0.99)	0.31 (0.49)	-2.53	.011*
<b>Phonematische Flüssigkeit<sup>b)</sup></b>	-0.01 (1.21)	0.78 (0.89)	-2.76	.008
<b>TMT-A<sup>b)</sup></b>	-0.36 (1.08)	0.90 (0.97)	-4.59	<.001
<b>TMT-B<sup>b)</sup></b>	0.07 (1.16)	0.85 (1.10)	-2.63	.011
<b>Figuren Abzeichnen<sup>a)</sup></b>	0.45 (0.86)	0.67 (0.37)	-0.05	.963
<b>Figuren Abrufen<sup>a)</sup></b>	-0.46 (1.47)	0.79 (0.65)	-2.86	.004*
<b>Savings Figuren<sup>a)</sup></b>	-0.58 (0.97)	0.26 (0.42)	-2.91	.003*

*Anmerkungen.* Für jeden Parameter wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen (in Klammer) der einzelnen Gruppen, die Prüfgröße Z bzw. T, der p-value (zweiseitig) angegeben. Die Auswertung bezieht sich bei den soziodemographischen Parametern auf die mittleren Rohwerte und bei den Untertests der CERAD-Plus auf die mittleren z-Werte.

<sup>a)</sup> Signifikanzangaben auf Grund von Mann-Whitney Tests.

<sup>b)</sup> Signifikanzangaben auf Grund von t-Tests mit 61 Freiheitsgraden.

Abkürzungen: MCI = Großgruppe a-MCI-Patienten; KONalt = Großgruppe gesunder älteren Probanden; MMSE = Mini Mental Status Examination; TMT-A = Trail Making Test- Part A; TMT-B = Trail Making Test- Part B;

\*)  $p < .05$  (nach Bonferroni-Holm Korrektur über die Parameter der CERAD-Plus).

### 3.2.2 *Beschreibung der Stichproben hinsichtlich der genetischen Befunde*

Wie bereits erwähnt (vgl. Kapitel 3.1) wurde bei der Gesamtheit der älteren Probanden der Gen-Status für ApoE4-neg/E4-Allel erhoben. Demnach wurden beide Stichproben, d.h. KONalt sowie MCI, jeweils in zwei Gruppen unterteilt (vgl. Kapitel 3.1). Im Folgenden sollten die Charakteristika der auf diese Weise entstandenen KONalt\_E3, KONalt\_E4, MCI\_E3 sowie MCI\_E4 beschrieben werden.

Die Stichprobe KONalt\_E3 setzte sich aus 13 Personen (6 Frauen/ 7 Männer) im Alter zwischen 49 bis 74 Jahren. Zu der Untergruppe KONalt\_E4 gehörten 7 Personen (4 Frauen/ 3 Männer) im Alter zwischen 50 und 66 Jahren. Es bestanden keine Unterschiede hinsichtlich der Geschlechterverteilung ( $\chi^2$  (1; N = 20) = 0.22,  $p$  = 1). Allerdings traten Abweichungen in der Anzahl der Probanden in der Gesamtheit der Kontrollpersonen mit erhobenen Gen-Status (N=20) im Vergleich zu der Stichprobe KONalt (N=24) auf. Sie sind durch die Tatsache zu erklären, dass nicht von allen Kontrollprobanden die Genotypisierung durchgeführt werden konnte.

Weiterhin zeigten sich Differenzen im Ausbildungsniveau zugunsten der ApoE4-pos-*Carrier* Untergruppe. Daher wurde die Ausbildung in einer nonparametrischen Kovarianzanalyse (Brunner & Bathke, 2003; Langer, 1998) berücksichtigt. Darüber hinaus erbrachte die Untergruppe ApoE4-neg-Carrier im Untertest *Figuren Abzeichnen* eine bessere Leistung im Vergleich zu gesunden Personen mit ApoE4-pos-Carrier (Angaben ohne  $\alpha$ -Fehler Korrektur).

Die soziodemographischen Charakteristika sowie die Leistungen in der *CERAD-Plus* der Untergruppen sind der Tabelle 3.2 zu entnehmen.

**Tabelle 3.2 Sozialdemographische Zusammensetzung und Leistungen in der CERAD-Plus der Sub-gruppen KONalt\_E3 und KONalt\_E4**

	KONalt_E3	KONalt_E4	Z	P
<b>Demographische Parameter</b>				
<b>Alter</b>	62.08 (7.72)	60.43 (6.63)	-0.84	.423
<b>Ausbildung</b>	12.85 (1.57)	15.29 (2.43)	-2.18	.032*
<b>Gentyp-Verteilung</b>	3 E2/E3	1 E2/E4		
	10 E3/E3	5 E3/E4		
		1 E4/E4		
<b>CERAD-Plus</b>				
<b>MMSE</b>	0.11 (0.81)	-0.69 (0.80)	-1.71	.092
<b>Semantische Flüssigkeit</b>	1.35 (1.24)	0.43 (0.88)	-1.51	.140
<b>Boston Naming Test</b>	0.66 (0.52)	0.03 (0.80)	-1.19	.069
<b>Wortliste lernen</b>	0.08 (0.69)	0.34 (0.84)	-0.60	.573
<b>Wortliste abrufen</b>	0.60 (0.74)	0.41 (1.00)	-0.56	.600
<b>Savings Wortliste</b>	0.29 (0.84)	-0.06 (0.68)	-0.64	.547
<b>Wortliste Intrusionen</b>	0.22 (0.94)	0.24 (0.70)	-1.01	.331
<b>Wortliste Recognition</b>	0.32 (0.53)	0.39 (0.31)	-0.12	.921

Fortsetzung auf der nächsten Seite

<b>Phonematische Flüssigkeit</b>	0.96 (0.88)	0.93 (0.84)	-0.24	.831
<b>TMT-A</b>	1.08 (1.17)	0.75 (0.73)	-0.48	.654
<b>TMT-B</b>	0.85 (1.12)	1.17 (1.23)	-0.70	.509
<b>Figuren Abzeichnen</b>	0.84 (0.29)	0.39 (0.45)	-2.57	.008*
<b>Figuren Abrufen</b>	0.89 (0.70)	0.44 (0.62)	-1.34	.174
<b>Savings Figuren</b>	0.33 (0.48)	0.07 (0.36)	-1.12	.247

*Anmerkungen.* Für jeden Parameter wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen (in Klammer) der einzelnen Gruppen, die Prüfgröße Z bzw. T, der p-value (zweiseitig) angegeben. Die Auswertung bezieht sich bei den soziodemographischen Parametern auf die mittleren Rohwerte und bei den Untertests der CERAD-Plus auf die mittleren z-Werte. Signifikanzangaben auf Grund von Mann-Whitney Tests. Abkürzungen: KONalt\_E3 = Kontrollprobanden ApoE4-neg-Carrier; KONalt\_E4 = Kontrollprobanden mit ApoE4-pos-Carrier; MMSE = Mini Mental Status Examination; TMT-A = Trail Making Test- Part A; TMT-B = Trail Making Test- Part B.

\*)  $p < .05$ .

Zu der Untergruppe MCI\_E3 gehörten 16 Probanden (13 Frauen/ 3 Männer) im Alter von 44 bis 74 Jahren. Die Untergruppe MCI\_E4 bestand aus 19 Probanden (10 Frauen/ 9 Männer) im Alter zwischen 39 und 75 Jahren. Die Geschlechterverteilung war in den beiden Gruppen vergleichbar ( $\chi^2 (1; df = 35) = 3.16, p = .152, \omega = .53$ ). Ähnlich wie bei der KONalt\_E3 und KONalt\_E4 konnte der Gen-Status nicht bei allen Probanden erhoben werden. Daher betrug diese Gesamtheit vier Personen weniger als die MCI Gruppe.

Die Untergruppe der MCI-Patienten mit ApoE4-neg-Carrier erbrachte bessere Leistungen in den Untertests *Mini Mental Status Examination*, *Semantische Flüssigkeit* und *Phonematische Flüssigkeit* und *Wortliste lernen* (Angaben ohne  $\alpha$ -Fehler Korrektur). Ansonsten waren die beiden Untergruppen sowohl hinsichtlich der soziodemographischen Variablen als auch der übrigen Untertests der *CERAD-Plus* vergleichbar.



Eine Zusammenfassung der soziodemographischen Charakteristika sowie der *CERAD-Plus*-Leistungen beider Untergruppen stellt die Tabelle 3.3 dar.

**Tabelle 3.3 Sozialdemographische Zusammensetzung und Leistungen in der CERAD-Plus der Sub-gruppen MCI\_E3 und MCI\_E4**

	MCI_E3	MCI_E4	Prüfgrö- ße	P
<b>Demographische Parameter</b>				
<b>Alter<sup>a)</sup></b>	61.38 (8.86)	62.32 (8.91)	-0.75	.465
<b>Ausbildung<sup>a)</sup></b>	12.56 (3.16)	13.37 (2.79)	-0.76	.460
<b>Gentyp- Verteilung</b>	2 E2/E3	1 E2/E4		
	14 E3/E3	17 E3/E4		
		1 E4/E4		
<b>CERAD-Plus</b>				
<b>MMSE<sup>b)</sup></b>	-0.17 (1.06)	-0.87 (0.83)	2.21	.034
<b>Semantische Flüssigkeit<sup>a)</sup></b>	0.01 (0.89)	-0.70 (0.88)	-2.12	.033*
<b>Boston Naming Test<sup>b)</sup></b>	-0.22 (1.01)	-0.29 (0.87)	0.24	.813
<b>Wortliste lernen<sup>b)</sup></b>	-0.91 (0.67)	-1.45 (0.69)	2.35	.025*
<b>Wortliste abrufen<sup>b)</sup></b>	-1.16 (0.59)	-1.22 (0.80)	0.24	.809
<b>Savings Wortliste<sup>a)</sup></b>	-1.39 (1.23)	-0.95 (1.46)	-1.30	.201

Fortsetzung auf der nächsten Seite

<b>Wortliste Intrusionen<sup>a)</sup></b>	-0.06 (0.91)	-0.44 (1.05)	-0.80	.435
<b>Wortliste Rekognition<sup>a)</sup></b>	0.08 (0.92)	-0.50 (0.90)	-1.58	.118
<b>Phonematische Flüssigkeit<sup>b)</sup></b>	0.55 (1.31)	-0.43 (1.03)	2.49	.018*
<b>TMT-A<sup>b)</sup></b>	0.01 (0.92)	-0.54 (1.22)	1.47	.152
<b>TMT-B<sup>b)</sup></b>	0.52 (1.12)	-0.09 (1.13)	1.59	.120
<b>Figuren Abzeichnen<sup>a)</sup></b>	0.53 (0.89)	0.49 (0.76)	-0.67	.516
<b>Figuren Abrufen<sup>a)</sup></b>	-0.26 (1.38)	-0.66 (1.52)	-0.83	.417
<b>Savings Figuren<sup>a)</sup></b>	-0.40 (0.88)	-0.78 (1.02)	-1.14	.260

*Anmerkungen.* Für jeden Parameter wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen (in Klammer) der einzelnen Gruppen, die Prüfgröße Z bzw. T, der p-value (zweiseitig) angegeben. Die Auswertung bezieht sich bei den soziodemographischen Parametern auf die mittleren Rohwerte und bei den Untertests der CERAD-Plus auf die mittleren z-Werte.

<sup>a)</sup> Signifikanzangaben auf Grund von Mann-Whitney Tests.

<sup>b)</sup> Signifikanzangaben auf Grund von t-Tests mit 33 Freiheitsgraden. \*)  $p < .05$ .

Abkürzungen: MCI\_E3 = a-MCI-Patienten mit ApoE4-neg-Carrier; MCI\_E4 = a-MCI-Patienten mit ApoE4-pos-Carrier; MMSE = Mini Mental Status Examination; TMT-A = Trail Making Test- Part A; TMT-B = Trail Making Test- Part B;

### 3.2.3 Charakteristika der Stichprobe des körperlichen Trainings

Personen mit a-MCI, die am Interventionsversuch teilgenommen haben, rekrutierten sich aus den Patienten, die an dem ersten Teil der Studie teilgenommen haben und sich bereit erklärt haben das Nordic-Walking-Training zu absolvieren bzw. ohne Teilnahme an dem Interventionsversuch zum zweiten Messpunkt gemessen zu werden (für die Informationen zum experimentellen Design siehe Kapitel 6.4.2). Daher sind die genauen Informationen zur Rekrutierung und Auswahl der Probanden dem Kapitel 3.1 zu ent-

nehmen. Im Folgenden werden die Charakteristika der Untergruppen MCI\_tr und MCI\_kon beschrieben.

Die Stichproben setzten sich ursprünglich aus 23 Personen in der Training-Gruppe und 18 Personen in der Kontrollgruppe zusammen. Aufgrund der sportmedizinischen Untersuchung wurden wegen koronarer Herzerkrankung sowie *Vocal Cord Dysfunction* zwei Personen ausgeschlossen. Weiterhin haben auf den Interventionsversuch weitere zwei Personen aus beruflichen und finanziellen Gründen verzichtet. Aufgrund von fehlenden Daten aus der ersten Untersuchungsphase wurden weitere MCI-Patienten ausgeschlossen, die jedoch an dem Ausdauertraining teilnehmen durften. Außerdem haben drei Personen aus der Kontrollgruppe nach der ersten fMRI-Messung Angst bekommen und die Nachuntersuchung mittels Magnetresonanztomographie verweigert. Aus diesen Gründen beziehen sich die nachfolgenden grundlegenden Charakteristika auf 16 Training-Partizipierende und 15 Kontrollpersonen. *Tabelle 3.4* zeigt die demographischen Kennwerte dieser Stichprobe.

***Tabelle 3.4 Demographische Kennzeichen der Gruppen MCI\_tr und MCI\_kon***

	MCI_tr	MCI_kon	Prüfgröße	p
<b>Alter<sup>a</sup></b>	62.31 (8.22)	61.20 (9.68)	0.35	.732
<b>Ausbildung<sup>a</sup></b>	13.44 (3.6)	13.00 (2.24)	-0.40	.978
<b>BDI II<sup>a</sup></b>	5.50 (5.10)	7.07 (6.43)	-0.73	.470
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>	10w/ 6m	10w/ 5m	0.06	1
<b>Genstatus<sup>b</sup></b>	7 E3/ 9 E4	6 E3/ 9 E4	0.05	1
<b>Raucher<sup>b</sup></b>	0	1	0.10	.484

*Anmerkungen.* a) Für jeden Parameter wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen (in Klammer) der einzelnen Gruppen, die Prüfgröße Z bzw. T, der p-value (zweiseitig) angegeben. Bei der Ausbildung handelt es sich um mittlere Jahre und beim BDI II um mittlere Rohwerte. Signifikanzangaben aufgrund von Mann-

Whitney Tests und bei der Variable Alter dem t-test. b) Für jeden Parameter wurden die Häufigkeiten, die Prüfgröße  $\chi^2$ , die Anzahl der Freiheitsgrade df, der p-value (zweiseitig) und die Effektgröße  $\omega$  angegeben. Signifikanzangaben aufgrund von  $\chi^2$ - Tests. Abkürzungen: MCI\_tr = a-MCI-Patienten, die am Training teilgenommen hatten, MCI\_kon = a-MCI-Patienten ohne Trainingsteilnahme, w = weiblich, m = männlich, E3 = Apolipoprotein E3, E4 = Apolipoprotein E4.

Die beiden Gruppen wurden im Hinblick auf die demographischen Charakteristika als vergleichbar bewertet. Weiterhin bestanden keine signifikanten Unterschiede in angegebenem Ausmaß des Alkoholkonsums ( $\chi^2(2, df = 31) = 0.35, p = .828$ ) sowie der körperlichen Aktivität ( $\chi^2(1, df = 31) = 1.78, p = .183$ ). Ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, bis auf den sich als zugunsten der Gruppe der am Training Partizipierenden ergebenden Parameter *Wortliste: Intrusionen*, hinsichtlich der CERAD-Plus<sup>11</sup> Desweiteren erwiesen sich beide Gruppen als nicht signifikant unterschiedlich im Bezug auf die in der CANTAB-Testbatterie<sup>12</sup> erbrachten Leistungen, wohingegen die Gruppe der Training-Teilnehmer signifikant mehr Folgen in der *Blockspanne: vorwärts*<sup>13</sup> erinnerte.

Die Zusammenstellung der Baseline-Leistungen beider Gruppen in der neuropsychologischen Testbatterie enthält die Tabelle 3.5.

---

<sup>11</sup> Detaillierte Angaben zur CERAD-Plus-Testbatterie befinden sich im Kapitel 3.3.1.7

<sup>12</sup> Für nähere Informationen zur CANTAB siehe Kapitel 3.3.3.1

<sup>13</sup> Genaue Beschreibung dieses Tests befindet sich im Kapitel 3.3.3.2

**Tabelle 3.5 Baseline-Leistungen der Gruppen MCI\_tr und MCI\_kon erzielten in der neuropsychologischen Testbatterie**

Parameter	MCI_tr	MCI_ko	PrüfgröÙ e	p
<b>DMS: total correct</b> <sup>a)</sup>	33.31 (2.18)	33.13 (4.01)	0.15	.880
<b>SOC: minimum moves</b> <sup>b)</sup>	7.19 (2.2)	7.40 (2.06)	-0.10	.930
<b>SRM: number correct</b> <sup>a)</sup>	16.25 (1.65)	16.00 (2.17)	0.36	.720
<b>SWM: between errors</b> <sup>a)</sup>	43.06 (15.81)	43.47 (19.95)	-0.06	.950
<b>SWM: strategy</b> <sup>b)</sup>	37.63 (3.81)	35.80 (3.23)	-1.67	.098
<b>RVP: A'</b> <sup>b)</sup>	.87 (.04)	.87 (.07)	-0.44	.674
<b>Blockspanne: vorwärts</b> <sup>b)</sup>	8.06 (1.48)	6.87 (2.10)	-2.07	.038*
<b>Blockspanne: rückwärts</b> <sup>b)</sup>	6.69 (1.62)	6.93 (1.58)	-0.33	.762

*Anmerkungen.* Für jeden Parameter wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen (in Klammer) der einzelnen Gruppen, die Prüfgröße Z bzw. T, der p-value (zweiseitig) angegeben. Die Auswertung bezieht sich auf mittleren Rohwerte. Bei SWM: strategy bedeuten niedrigere Werte ein besseres Ergebnis.

a) Signifikanzangaben basierend auf t-Test. b) Signifikanzangaben basierend auf Mann-Whitney Test.

Abkürzungen: MCI\_tr = a-MCI-Patienten, die am Training teilgenommen hatten, MCI\_kon = a-MCI-Patienten ohne Trainingsteilnahme, DMS = Delayed Matching to Sample, SOC = Stockings of Cambridge, SRM = Spatial Recognition Memory, SWM = Spatial Working Memory, RVP = Rapid Visual Processing. \*)  $p < .05$ .

Die Baseline-Leistungen der a-MCI-Trainingsgruppe und a-MCI-Kontrollgruppe sind der *Tabelle 3.6* zu entnehmen.

***Tabelle 3.6 Baseline-Leistungen der Gruppen MCI\_tr und MCI\_kon erzielt im N-Back-Paradigma***

Parameter	MCI_kon	MCI_tr	Z	p
<b>0-Back Accuracy rate</b>	.779 (.194)	.820 (.227)	-.331	.747
<b>0-Back Reaktionszeit</b>	642 (258)	635 (249)	-.308	.760
<b>2-Back Accuracy rate</b>	.761 (.160)	.737 (.135)	-.546	.585
<b>2-Back Reaktionszeit</b>	797 (216)	954 (514)	-1.222	.222

*Anmerkungen.* Für jeden Parameter wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen (in Klammer) der einzelnen Gruppen, die Prüfgröße Z, der p-value (zweiseitig) angegeben. Signifikanzangaben basierend auf Mann-Whitney Test. Abkürzungen: MCI\_tr = a-MCI-Patienten, die am Training teilgenommen hatten, MCI\_kon = a-MCI-Patienten ohne Trainingsteilnahme.

### 3.3 Untersuchungsmethoden

In der vorliegenden Studie wurde eine Vielzahl von Untersuchungsmethoden verwendet, die in drei Gruppen eingeteilt werden können. So wurde es auf die neuropsychologischen Fragebögen und Explorationsverfahren zugegriffen, die im größten Maße der Eingangsuntersuchung dienten. Weiterhin wurde eine Blutuntersuchung vorgenommen, die als eine Methode zur Unterteilung der älteren Probanden in die Untergruppen im Bezug auf die vorhandenen ApoE-Allele diente. Die Rolle des Arbeitsgedächtnisses in der bewussten Verarbeitung von visuell-räumlichen Informationen wurde unter Zuhilfenahme vom N-Back-Paradigma untersucht. Im Hinblick auf visuelle Perzeption und Inhibitionsprozesse wurden okulomotorische Experimente durchgeführt. Zudem wurde die Methode der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) zur Untersuchung neuronaler Korrelate des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses eingesetzt. Wei-

terführend folgt eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Untersuchungsverfahren.

### ***3.3.1 Neuropsychologische Fragebögen und Explorationsverfahren***

Die neuropsychologischen Testverfahren wurden in der vorliegenden Studie im Bezug auf Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Kapitel 3.2), zur Diagnose von MCI (vgl. Kapitel 3.2) sowie zwecks der Untersuchung exekutiver Funktionen zusammengestellt. Im Folgenden wird auf alle Testmethoden im Hinblick auf das soeben Erwähnte genauer eingegangen.

#### ***3.3.1.1 Beck-Depressions-Inventar (BDI)***

Vor der Differentialdiagnose von a-MCI erfolgte eine Untersuchung mit Hilfe vom *Beck-Depressions-Inventar II (BDI II)*, da viele ältere depressive Personen kognitive Defizite aufweisen, die auf den ersten Blick den Symptomen einer beginnenden Demenz ähnelten (beispielsweise Beeinträchtigungen mnestischer und exekutiver Funktionen). Das Inventar stellt ein Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung der Schwere depressiver Symptomatik bei Jugendlichen ab 13 Jahren und Erwachsenen dar. Zu 21 Symptomen der Depression werden jeweils 4 Aussagen vorgegeben, von denen diejenige auszuwählen ist, die am besten beschreibt wie sich der Betroffene in den vergangenen beiden Wochen gefühlt hat. Es können 0 - 63<sup>14</sup> Punkte erzielt werden, wobei der kritische Wert bei 9 liegt.

---

<sup>14</sup> Bei den Personen mit dem Testwert zwischen 0 und 9 Punkten liegt keine Depression vor.

### 3.3.1.2 Symptom-Checkliste SCL-90

Als ein Verfahren zur Erfassung der psychischen Belastung in einem Zeitfenster von sieben Tagen wurde die Symptom -Checkliste *SCL-90-R* (*SCL-90*, deutsche Version von Franke, 1995) verwendet. Der Einsatzbereich der *SCL-90* umfasst Jugendliche ab zwölf Jahren und Erwachsene. Mit Hilfe dieses Instruments wird die subjektiv empfundene Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Symptome einer Person gemessen. Die 90 Items der Skalen beschreiben folgende Bereiche: *Somatisierung*, *Zwanghaftigkeit*, *Unsicherheit im Sozialkontakt*, *Depressivität*, *Ängstlichkeit*, *Aggressivität/Feindseligkeit*, *Phobische Angst*, *Paranoides Denken* und *Psychotizismus*. Hierzu geben die drei globalen Kennwerte Auskunft über das Antwortverhalten bei allen Items. Demnach misst der *GSI* die grundsätzliche psychische Belastung, der *PSDI* erfasst die Intensität der Antworten und der *PST* informiert über die Anzahl der Symptome, bei denen eine Belastung vorliegt. Weiterhin können zur Auswertung der einzelnen Skalen t-Werte berechnet werden, wobei der Mittelwert gleich 50 ist und die Standardabweichung 10 beträgt.

### 3.3.1.3 Wortschatztest (WST)

Die Untersuchung mit Hilfe des *Wortschatztests* nach Schmidt & Metzler (1992) diente der Schätzung des verbalen Intelligenzquotienten, die laut Horn und Cattell (1966) als kristallisierte Intelligenz zu verstehen ist. Außerdem ermöglichte der Test die Beurteilung des Sprachverständnisses der Probanden.

### 3.3.1.4 Händigkeitfragebogen

Die Handpräferenz der Probanden wurde mit Hilfe von einer deutschen Übersetzung des *Fragebogens zur Händigkeit* von Raczkowski et al. (1974) in der Kurzfassung von Chapman et al. (1987) erfasst. Hierbei müssen die Probanden angeben, mit welcher Hand sie dreizehn verschiedene Tätigkeiten ausüben, wie beispielsweise Schreiben, Zeichnen oder Zähneputzen. Die drei Kategorien, und zwar „rechtshändig“, „linkshändig“ sowie „ambidext“ werden abhängig vom Antwortverhalten vergeben.



#### 3.3.1.5 Farbtüchtigkeitstest

Da in den Untersuchungsparadigmen bunte Stimulation verwendet wurde, sind die Probanden mittels eines *Farbtüchtigkeitstests* pseudo-isochromatischen Farbtafeln nach Ishihara (The Ishihara Color Test, 1917) getestet worden. Auf jeder Tafel sind runde Farbflecken in unterschiedlichen Farbnuancen und Größen in einem Kreis angeordnet. Personen mit normaler Farbsehfähigkeit waren im Stande, daraus Zahlen zu lesen. Somit konnten die Auffälligkeiten in den Aufgaben verursacht durch Farbsehstörungen, wie Dichromasie (Protanopie, Deutanopie bzw. Tritanopie), Monochromasie sowie Achromasie ausgeschlossen werden.

#### 3.3.1.6 Fragebogen zur Lebensqualität und zum Gesundheitszustand (SF-36)

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der *SF-36* eingesetzt. Es ist ein ursprünglich amerikanisches Messinstrument, der im Rahmen der sogenannten Medical Outcome Study entwickelt und an deutsche Bedingungen entsprechend des *Studienprotokolls der International Quality of Life Assessment* adaptiert wurde (Bullinger, 2000). Der Test besteht aus 36 Fragen, die acht Dimensionen der subjektiven Gesundheit zugeordnet sind. Hierzu gehören: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion sowie Psychisches Wohlbefinden. Die Evaluierung der Lebensqualität wird im klinischen Bereich in eng definierten Patientengruppen eingesetzt, um den Status quo der Lebensqualität sowie den Bedarf an Veränderung zu identifizieren.

#### 3.3.1.7 The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)

Um MCI zu diagnostizieren, wurde die autorisierte deutschsprachige Version der *CERAD* (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*) Neuropsychologischen Testbatterie (*CERAD-NP*) verwendet. Dieses Verfahren, adaptiert von der Memory Clinic des Universitätsspitals Basel in der Schweiz (Basel, 2005), dient ursprünglich zur Diagnose der Demenz vom Alzheimer Typ und hat sich in dieser Hinsicht als

ein Messinstrument in allen deutschsprachigen Ländern etabliert. Die *CERAD-NP* beinhaltet acht Untertests, die Bereiche, wie Sprache, Orientierung, Episodisches Gedächtnis und Konstruktive Praxis erfassen (Barth et al., 2005). Es sei angemerkt, dass in *CERAD-NP* als ein Untertest der ursprünglich von Folstein et al. (1983) stammende *Mini Mental State Examination (MMSE)* verwendet wird. Um eine bessere Befunderhebung bei subkortikalen Störungen zu ermöglichen, wurde die Testbatterie um die zusätzlichen Tests zur Erfassung von Leistungen der exekutiven Funktionen erweitert, und zwar um den *Trail Making Test A* (psychomotorische Geschwindigkeit) und den *Trail Making Test B* (kognitive Flexibilität)<sup>15</sup>. Weiterhin wurde eine S-Wörter-Skala entwickelt, die verbale Flüssigkeit strategieorientiert prüft und somit weniger vom semantischen Gedächtnis abhängt (Barth et al. (2005). Die ergänzte Version der *CERAD*-Testbatterie wird als *CERAD-Plus* bezeichnet und wurde in der vorliegenden Arbeit verwendet. Ein Überblick der einzelnen Tests liefert Tabelle 3.7.

**Tabelle 3.7 Untertests der CERAD-Plus-Testbatterie**

Untertest	Kognitive Funktionen
<b>Verbale Flüssigkeit<sup>a</sup></b>	Verbale Produktionsfähigkeit, semantisches Gedächtnis, kognitive Flexibilität, Organisation des Denkens
<b>Modifizierter Boston Naming Test<sup>a</sup></b>	Wortfindung und –benennung, visuelle Wahrnehmung
<b>Mini Mental State Examination<sup>a</sup></b>	Orientierung, Konzentrationsfähigkeit, Merkfähigkeit, Sprache, Ideatorische und Konstruktive Praxis

**Fortsetzung auf der nächsten Seite**

<sup>15</sup> Für detaillierte Informationen dazu siehe:

[http://www.memoryclinic.ch/index.php?option=com\\_content&task=blogcategory&id=11&Itemid=16](http://www.memoryclinic.ch/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=11&Itemid=16)

<b>Wortliste Gedächtnis unmittelbar (3 Durchgänge)<sup>a</sup></b>	Unmittelbare Merkfähigkeit und Lernvermögen von nicht assoziiertem Material
<b>Konstruktive Praxis<sup>a</sup></b>	Visuokonstruktive Fähigkeiten
<b>Wortliste abrufen<sup>a</sup></b>	Verzögerte verbale Merkfähigkeit, freie Reproduktion
<b>Wortliste wiedererkennen<sup>a</sup></b>	Verzögerte verbale Merkfähigkeit, Rekognition, Abruf- vs. Speicherdefizite
<b>Konstruktive Praxis abrufen<sup>a</sup></b>	Verzögerte figurale Merkfähigkeit, freie Reproduktion
<b>Phonematische Flüssigkeit<sup>b</sup></b>	Verbale Produktionsfähigkeit, semantisches Gedächtnis, kognitive Flexibilität, Organisation des Denkens
<b>Trail Making Test A und B<sup>b</sup></b>	Motorische Geschwindigkeit, geteilte Aufmerksamkeit, kognitive Flexibilität

Anmerkungen. <sup>a</sup>) Untertests der CERAD-NP. Adaptiert nach Barth et al. (2005). <sup>b</sup>) zusätzliche Tests der CERAD-Plus. Beschreibung der kognitiven Funktionen nach Lezak et al. (2004).

Die Auswertung der sich aus den einzelnen Tests ergebenden Leistung sowie die Erstellung von einem Profil erfolgt im Bezug auf das Alter, Ausbildung und Geschlecht der untersuchten Personen. Dabei werden für jeden Untertest mittels eines Computerprogramms standardisierte z-Werte berechnet, die als Schätzer für die Abweichung in der Leistung dienen.

### 3.3.1.8 Bayer Activities of Daily Living (B-ADL)

Die B-ADL (Hindmarch et al., 1998) ist ein Testverfahren zur Erfragung von Schwierigkeiten und Einschränkungen hinsichtlich der Alltagskompetenz für zuhause lebende ältere Patienten, die an leichten kognitiven Beeinträchtigungen oder an einem leichten dementiellen Syndrom leiden (Perneczky et al., 2006). Sie besteht aus 25 Fragen, die jeweils eine 10-stufige Antwortskala besitzen. Dabei bezieht sich das Messinstrument

inhaltlich auf einen großen Bereich von Aktivitäten des täglichen Lebens, deren selbstständige Ausübung ein unabhängiges Leben gewährleistet, wie beispielsweise Schwierigkeiten bei der Körperpflege, Probleme sich an einer Unterhaltung zu beteiligen oder bei Organisation des Haushaltes. Die Einschätzung des Ausmaßes der Defizite bei der Bewältigung alltäglicher Anforderungen liefert im Rahmen erster psychometrischer Untersuchungen wichtige Zusatzinformationen zu den Testergebnissen bezüglich der Diagnose einer Demenz. Aufgrund ihres hohen Störungsgrad- und Veränderungssensitivität wird die Testung mittels *B-ADL* für den Einsatz in der Forschung sowie zur Erfolgskontrolle therapeutischer Maßnahmen empfohlen (Pernecky et al. 2006).

### *3.3.1.9 Genotypisierung*

Bei allen älteren Probanden wurde eine Apolipoprotein E (*ApoE*) Genotypisierung vorgenommen, um den genetischen Status bezüglich des Apolipoprotein-E-Gens zu bestimmen. Lag die Allel-Variante „epsilon4“ in hetero- oder homozygoter Form vor, wurden die Probanden in die Gruppe „ApoE epsilon4-positiv“ (ApoE4-pos) eingeschlossen. Personen, bei denen die Allelvarianten „epsilon2“ und „epsilon3“ in homo- oder heterozygoter Form vorlagen, wurden der Gruppe „ApoE epsilon-negativ“ (ApoE4-neg) zugeordnet. Die Informationen bezüglich des Gen-Status der Probanden in der Gedächtnisambulanz am Bezirksklinikum der Universität Regensburg gespeichert. Zudem waren sie den in die Studie involvierten Personen, sowohl der Probanden als auch den Untersuchenden, bis zu dem Zeitpunkt, wo die Untersuchungen abgeschlossen wurden, nicht zugänglich. Eine Ausnahme waren hierbei die bereits als Patienten der Gedächtnisambulanz registrierten Probanden, da sie die Information über ihren Gen-Status noch vor dem Studienbeginn erfahren haben.

### *3.3.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie*

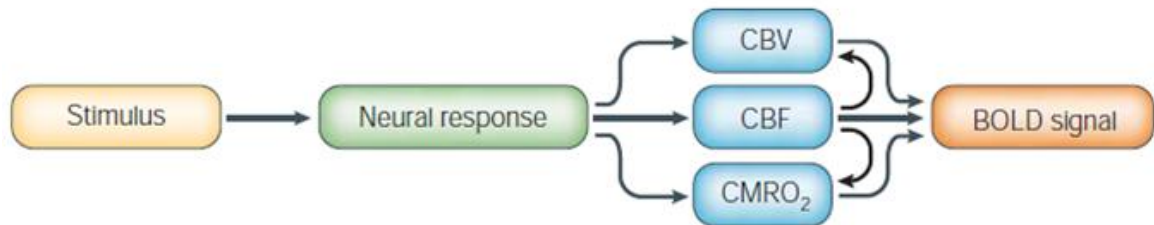
Zur Erfassung der neuronalen Korrelate des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses wurde in der vorliegenden Studie die Methode der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) eingesetzt. Im Folgenden werden Prinzipien der fMRT näher erläutert.

### 3.3.2.1 Allgemeine Informationen

Im Jahre 1973 beschrieben Lauterbur und Mansfield unabhängig voneinander eine nichtinvasive Bildgebungstechnik zur Darstellung von Gewebestrukturen, bei der man sich die magnetischen Eigenschaften der Wasserstoffprotonen nützlich macht und eine Serie von Schnittbildern erzeugt, und zwar Magnetresonanztomographie (MRT). Bei der Methode werden ein starkes statisches Magnetfeld, magnetische Gradienten sowie oszillierende elektromagnetische Felder eingesetzt, um einen Bildkontrast zu gewinnen. Mit funktioneller Magnetresonanztomographie wurde die Leistungskraft der MRT auf Untersuchung der Funktionen im Gehirn erweitert, indem man Kontrast zwischen aktiven und ruhenden Hirnregionen abbildet. Diese Technik ist demnach ein Ansatz der zuvor nur mit SPECT und PET verfolgt wurde.

Funktionelle MRT (fMRT) basiert auf dem zerebralen Metabolismus und Veränderungen des zerebralen Blutflusses. Demnach wird nicht unmittelbar neuronale Aktivität gemessen, sondern den damit verbundenen vaskulären Effekt, d.h. die Veränderung des regionalen zerebralen Blutflusses und Blutvolumens während einer mentalen Aktivität (vgl. Abbildung 3.1). Die Blutzufuhr sorgt dafür, dass aktive Neuronen genügend Sauerstoff und Glukose erhalten und sie wird durch den physiologischen Mechanismus des Gehirns kontrolliert, den man als neurovaskuläre Kopplung bezeichnet. Die Kontrollmechanismen dafür sind noch nicht sicher bekannt, allerdings wird die hämodynamische Response (engl. *Blood Oxygenation Level Dependent*, BOLD) als Prädiktor neuronaler Aktivität bezeichnet. Dieser sogenannte BOLD-Effekt im Bezug auf Magnetresonanztomographie wurde in 1990 von Ogawa und Mitarbeiter beschrieben (Ogawa et al., 1990). Dabei macht man sich die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von Hämoglobin zur Signaldetektion zu Nutze. Oxygeniertes Hämoglobin ist diamagnetisch und hat keinen Einfluss auf die lokalen magnetischen Eigenschaften des Gewebes. Deoxyhämoglobin wirkt dagegen paramagnetisch und verursacht kleine Magnetinhomogenitäten, was zur Verstärkung des externen Magnetfeldes führt und so die davon abhängigen Längsrelaxationsprozesse beeinflusst. Bei erhöhter neuronalen Aktivität steigt die Sauerstoffkonzentration im venösen Blutvolumen an und der

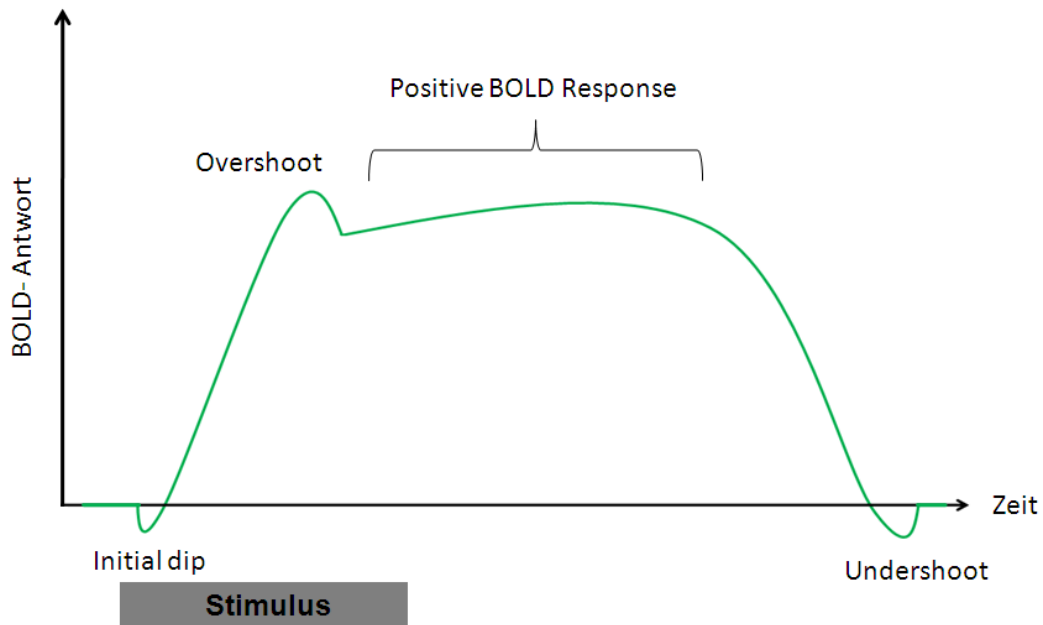
Blutfluss wird lokal erhöht. Demzufolge ist in den neuronal aktivierten Arealen ein Anstieg des MR-Signals messbar. So wirkt das Blut als intrinsisches Kontrastmittel zur Bildgebung der Aktivierungsareale im Gehirn, die in mentale Prozesse involviert sind.



**Abbildung 3.1 Schematische Darstellung der Transformation hämodynamischer Antwort hervorgerufen durch ein Stimulus und resultierender in BOLD-Signal (entnommen aus D’Esposito & Deouell, 2003).**

Obwohl die fMRT inzwischen eine der meist verwendeten Methoden in der Hirnforschung ist, wird immer noch diskutiert, welcher Natur die neuronalen Prozesse sind, die durch das BOLD-Signal reflektiert werden. Laut Bandettini et al. (2001) gibt es zwei grundlegende Fragen hinsichtlich der Interpretation der mit fMRT gemessenen Hirnaktivierung. Zum einen untersucht man den quantitativen Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivierung und dem BOLD-Signal und zum anderen, welche biologischen Mechanismen diesem Zusammenhang zu Grunde liegen. Die Forscher unterstreichen im Bezug darauf die Studie von Logothetis et al. (2001), in der die lokale Feldpotentiale, Einzelzell- und Multiunit-Ableitungen mit der mittels fMRT gemessenen Aktivierung in visuellem Kortex eines Makkaken verglichen worden sind. Ihre Ergebnisse wiesen darauf hin, dass das BOLD-Signal eher den dendritischen Zelleingang und die interkorticale Verarbeitung als Aktionspotentiale widerspiegelt. Weiterhin, setzen sich Heeger et al. (2002) mit den Ergebnissen von Logothetis et al. (2001) auseinander und heben hervor, dass – trotz des nonlinearen Zusammenhangs, der zwischen lokalen Feldpotentialen und BOLD-Signal beobachtet wurde – die Einzelzellaktivierung zu dem BOLD-Signal

doch proportional zu sein scheint (Heeger et al., 2002). Gleichzeitig betonen die Autoren einen Bedarf an weiteren Studien zu der fMRI-Technik und zu den neuronalen Prozessen, die das BOLD-Signal reflektieren.



**Abbildung 3.2** Der schematische zeitliche Verlauf der BOLD-Antwort.

Dabei ist es anzumerken, dass die BOLD-Antwort auf einen Stimulus einen charakteristischen zeitlichen Verlauf zeigt (siehe Abbildung 3.2) deren Berücksichtigung bei der Untersuchungsplanung von großer Bedeutung ist. Unmittelbar nach der Exposition eines Reizes fällt das Niveau von deoxygoniertem Hämoglobin im Blut innerhalb von 0,5 bis 1 s leicht ab wobei gleichzeitig eine Senkung des Oxyhämoglobins auftritt. Diese Signalabschwächung ist bekannt als *initial dip* und scheint lokal sehr begrenzt zu sein (Buxton et al., 2004). Die Ursache für diese Abnahme der Amplitude des BOLD-Signals ist allerdings noch nicht vollständig verstanden. Nach dem *initial dip* kommt es zu einer durch die Zufuhr des oxygenierten Blutes verursachten Signalzunahme, die ihren Maximalwert nach ungefähr 5-6 s erreicht. Nach dieser Zeit nimmt die Signalin-

tensität wieder ab, um nach ca. 20 s zum Ausgangsniveau zurückzukehren, das oft von einem ca. 30 s andauernden *undershoot* begleitet ist (Malonek et al., 1997).

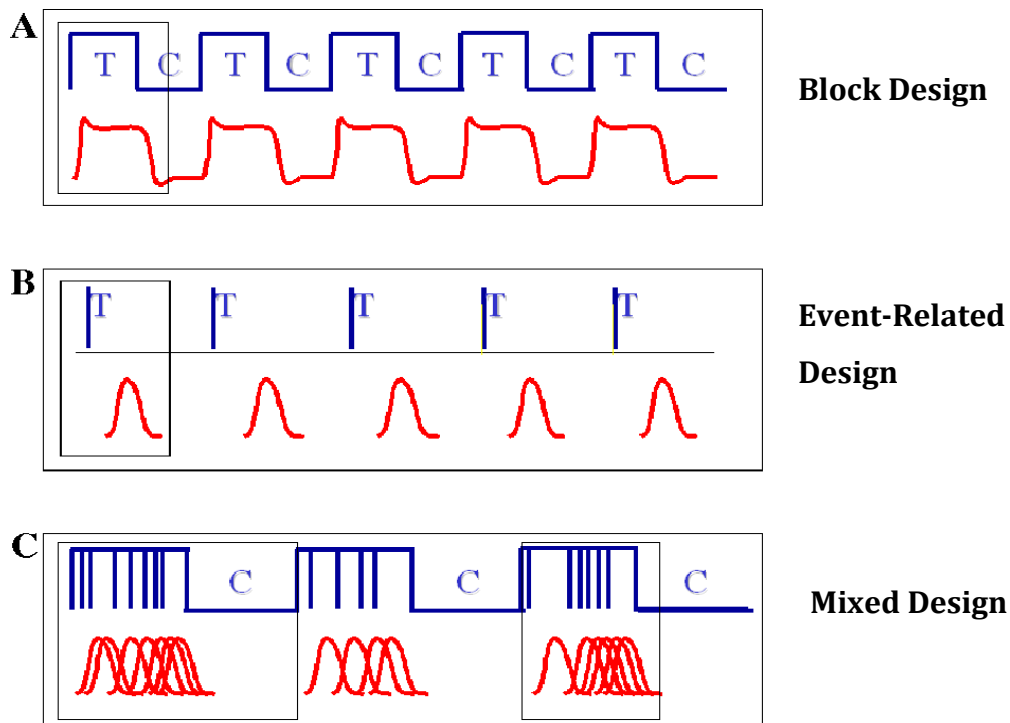
Um eine Schätzung des BOLD-Signals in einem experimentellen Paradigma zu ermöglichen, wird die kanonische hämodynamische Response *hemodynamic response function* (HRF) verwendet (Friston et al., 1994).

Zur Aufnahme dynamischer Prozesse, die durch Inhomogenitäten im magnetischen Feld hervorgerufen werden, verwendet man schnelle EPI-Sequenzen (Echo Planar Imaging), die eine ausreichend gute Bildqualität der Aufnahmen erlauben sowie die Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten minimieren. So werden bei EPI-Sequenzen die Schichten mit Hilfe von nur einem HF-Puls angeregt und die Daten weiterhin mittels Gradientenechotechnik gesammelt, was die Erstellung eines MR-Bildes in weniger als 100 Millisekunden erlaubt (Klose et al., 1999).

### 3.3.2.2 Gestaltung eines fMRT-Experiments

Für die Gestaltung eines fMRT-Experiments kommen gewöhnlich verschiedene Untersuchungsmuster zur Anwendung (vgl. Abbildung 3.3): Das Blockdesign, das Event-Related Design bzw. eine Kombination der Beiden, d.h. das Mixed Design. Im Folgenden Anknüpfend soll ein Einblick in die Verfahren gegeben werden.





**Abbildung 3.3** Untersuchungsdesigns verwendet in fMRI. (A) Blockdesign, (B) Event-Related-Design, (C) Mixed Design. Abbildung nach Amarojr und Barker (2006).

#### 3.3.2.2.1 Blockdesign

Das Blockdesign wurde erstmalig von Kwong et al. (1992) eingesetzt. Der Versuch ist so aufgebaut, dass eine experimentelle Bedingung in Blöcken definierter Dauer abwechselnd mit Blöcken der Kontrollbedingung (Baseline) präsentiert wird. Auf diese Weise wird eine Differenzierung zwischen den beiden Bedingungen ermöglicht, die auf der Tatsache beruht, dass das Gehirn wiederholt während der Aufgabenblöcke aktiv ist und während der Blöcke von Kontrollbedingung in die Grundaktivität zurückfällt. Es ist dabei anzumerken, dass die abhängig von der Aufgabe entstehende BOLD-Antwort aufgrund der meistens schnell aufeinanderfolgenden Stimulationswiederholung verstärkt wird, was wiederum den Signalunterschied der Hirnaktivierung zwischen den beiden Bedingungen intensiviert. Je nach der Fragestellung werden als Kontrollbedingung entweder Ruhepausen (meistens Fixationsblöcke) oder leichtere kognitive Aufga-

ben, verwendet. Dabei ist anzumerken, dass zur Darstellung der Signalunterschiede in einem Blockdesign eine Boxcar-Funktion herangezogen wird, bei der die experimentelle Bedingung mit einer Eins und die Kontrollbedingung mit einer Null kodiert werden. Mit einer Einbindung der in SPM implementierten HRF in die Boxcar-Funktion wird eine Annäherung an den tatsächlichen Verlauf der BOLD-Antwort gewonnen.

Die Robustheit der Ergebnisse, hohe statistische Effizienz (Power) und relativ große Veränderung des BOLD-Signals im Vergleich zu Baseline sind die Vorteile der als Blockdesign entwickelten Paradigmen (Amarojr et al., 2006).

#### 3.3.2.2 *Event-related Design*

Die hohe zeitliche Auflösung der fMRI-Methode ermöglicht die Reaktionen auf einzelne kurze Reize zu erfassen. Zu diesem Zweck gestaltet man das Experiment als Event-related Design (Amarojr et al., 2006). wenn zwei Stimuli kurz nacheinander dargeboten werden, kommt es zur Überlappung der BOLD-Kurven, was die Trennung einzelner Reaktionen voneinander erschwert. Deshalb muss die Dauer der Pausen zwischen Einzelereignissen so eingesetzt werden, dass die Hirnaktivität wieder auf ihr Ausgangsniveau zurückkehrt. Die Aufaddierung der BOLD-Kurven wird bei Stimulusabständen von 12-20s vermieden, was allerdings die Anzahl der Messereignisse beschränkt. Da jedoch das zu erwartende neuronale Signal eher klein und zudem mit Rauschen behaftet ist, muss es mehrere Messzeitpunkte geben, was wiederum die Dauer des Experiments relativ zu einem Blockdesign verlängert. Zu den Vorteilen dieser sehr schnellen Technik zählt die Tatsache, dass sie weniger sensitiv für die zu Artefakten führenden Kopfbewegungen ist. Zudem ermöglichen die Pausen zwischen Darbietung der einzelnen Reize (*interstimulus interval* - ISI) keine Antizipation des Präsentationszeitpunkts bzw. der Art von der Aufgabe (Amarojr et al., 2006).

#### 3.3.2.2.3 *Mixed Design*

Eine Kombination von Blockdesign und Event-related Design wird als Mixed Design bezeichnet. Unter Zuhilfenahme von dieser Methode werden die Stimuli in Blöcken präsentiert, dabei besteht jedoch die Möglichkeit, bei späterer Auswertung der fMRI-Daten die einzelnen „Events“ zu modellieren. So können die Schlüsse auf die Regionen gezogen werden, die sowohl an den für die Aufgabe spezifischen anhaltenden als auch an den für die bestimmten Antworten charakteristischen vorübergehenden Informationsverarbeitungsprozessen beteiligt sind (Amaro jr et al., 2006). Dabei ist zu beachten, dass dieses Design die Schwierigkeiten von schwacher Schätzung der HRF sowie einer Post-hoc-Analyse der mit den Verhaltensdaten korrelierten neuronalen Aktivierung mit sich bringt (Donaldson, 2004).

#### 3.3.2.3 *Allgemeine Informationen zur Auswertung der fMRT-Daten*

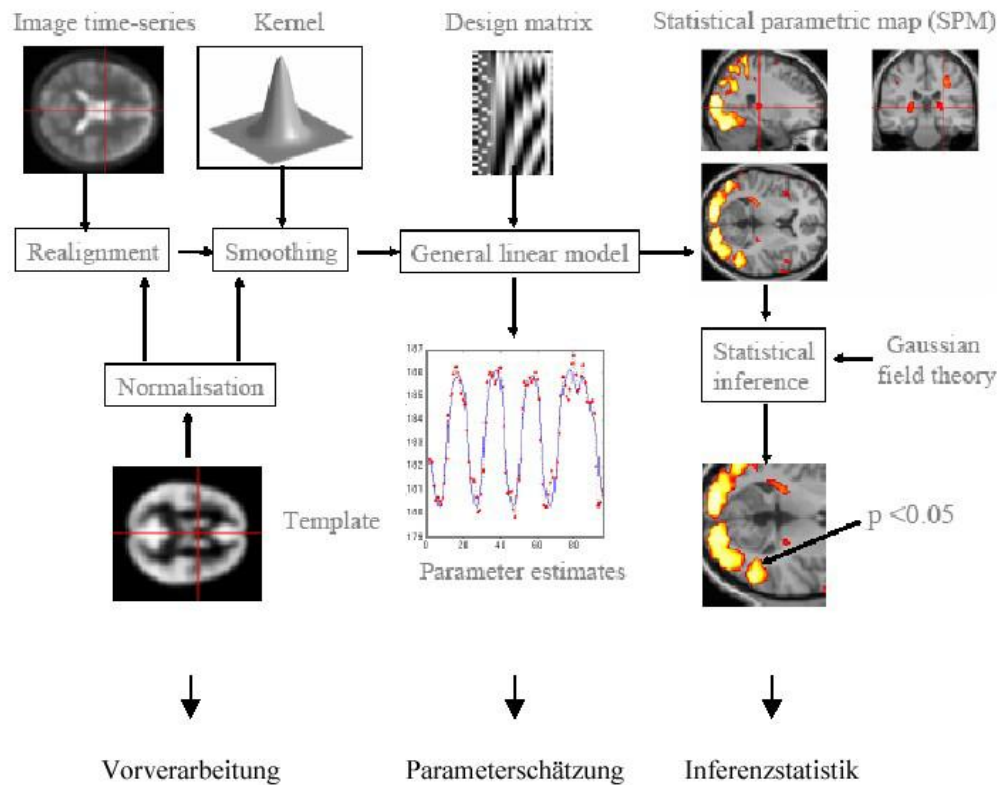
Zur Auswertung funktioneller Daten wurde SPM8 (Statistical Parametric Mapping, 2008) verwendet, eine nicht kommerzielle, auf MATLAB<sup>16</sup> basierende Software zur bildgestützten Analyse in der funktionellen Hirnbildgebung. Dabei handelt es sich um eine Sammlung der MATLAB –Applikationen, die unter einer eigenen Oberfläche laufen und von *Functional Imaging Laboratory des Institute for Cognitive Neurology*, Universität London entwickelt wurden (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>).

#### 3.3.2.3.1 *Zeitliche und räumliche Vorverarbeitung (Preprocessing)*

Die Analyse der mittels fMRT erhobenen Daten unterteilt sich in mehrere Arbeitsschritte (vgl. Abbildung 3.4 ).

---

<sup>16</sup> Software des Unternehmens The MathWorks, Inc., die für numerische Simulation sowie Datenerfassung, Datenanalyse und -auswertung eingesetzt wird.



**Abbildung 3.4 Überblick über die SPM-Analyse (Wellcome Departement of Cognitive Neurology, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/intro/Figure>)**

Zunächst müssen die in DICOM-Format gespeicherten Daten in das fuer die Auswertung unter Anwendung von SPM8 notwendige Dateiformat ANALYZE-7.5 (© *Biomedical Imaging Ressource*, Mayo Foundation) umgewandelt werden, was mit Hilfe von einer SPM-Toolbox (DICOM import) erfolgt. Weiterhin, noch vor der statistischen Analyse, findet eine zeitliche und räumliche Aufarbeitung der Daten zwecks Beseitigung des Rauschens und Korrektur der Schätzfehler statt.

#### 3.3.2.3.2 Schicht-Zeitpunkt-Korrektur (*slice timing*)

Als Erstes erfolgt eine Korrektur der unterschiedlichen Akquisitionszeit von EPI-Schichten bei fMRI, indem das Zeitsignal der Schichten zu einer Referenzschicht verschoben wird (Phasenkorrektur). Der Hintergrund dafür ist eine Vergrößerung des Interpolationsfehlers aufgrund der zeitlich versetzten Aufnahme der Schichten und daraus resultierenden Veränderungen des messbaren BOLD-Signals.

#### 3.3.2.3.3 Bewegungskorrektur (*realignment*) und Entzerrung (*warping*)

Der nächste Schritt der Vorverarbeitung dient der Verhinderung einer Verfälschung der funktionalen Daten durch Kopfbewegungen der Proband. Diese Bewegungskorrektur wird mittels einer räumlichen Interpolation durchgeführt (*rigid body transformation*), die drei Parameter für Rotation und drei für Translation beinhaltet. Alle Volumen werden interpoliert und ein Durchschnittsbild definiert. Weiterhin werden die aufgrund von Bewegungen im Magnetfeld des Kernspintomographen entstandenen geometrischen und Intensitäts-Verzerrungen der Daten korrigiert.

#### 3.3.2.3.4 Koregistrierung (*co-register*)

Als Nächstes erfolgt die Koregistrierung des anatomischen T<sub>1</sub>-gewichteten Bildes mit den funktionellen T<sub>2</sub>\*-gewichteten Aufnahmen, indem sie für jeden Probanden aufeinander ausgerichtet werden. Dies soll die räumliche Übereinstimmung von EPI- und T<sub>1</sub>-Bildern herbeiführen und eine Darstellung der Aktivierung in ein jeweiliges Hochauflösungsbild ermöglichen.

#### 3.3.2.3.5 Normalisierung (*normalize*)

Normalisierung ist ein für die Gruppenauswertung wichtiger Schritt der Aufarbeitung der fMRT-Daten. Hier findet eine Abbildung der individuellen Hirnstrukturen auf einen

einheitlichen Raum statt, was den Vergleich der Hirnaktivierung zwischen den Probanden trotz der strukturellen Unterschiede der zerebralen Anatomie ermöglicht. Dabei werden die funktionalen Daten jedes Probanden unter Anwendung eines Algorithmus an einen standardisierten stereotaktischen Referenzgehirn, und zwar MNI 152-Template (*Montréal Neurological Institute* 152), angepasst. Es sei angemerkt, dass dieses Referenzbild auf einer Mittelung von 152 Gehirnen basiert und über dieselbe Koordinatenkonvention wie der Talairach-Raum (Talairach & Tournoux, 1988) verfügt. Dadurch wird die Wiedergabe der MNI-Koordinaten im Talairach-Raum durch SPM gewährleistet.

#### 3.3.2.3.6 Glätten (*Smoothing*)

Die letzte Phase der Vorverarbeitung der fMRT-Bildern ist eine räumliche Glättung der funktionellen Bilder, d.h. eine Wichtung der benachbarten Volumenelemente mit einer Filtermaske FWHM (*Full Width Half Maximum*) zwecks einer besseren Annäherung der Daten an das der statistischen Analyse zugrunde liegende Gaußsche Feld-Modell. Somit werden wiederum eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses und eine Berücksichtigung der inter-individuellen Variabilität erreicht.

Nach dem das *Preprocessing* abgeschlossen ist, kommt zu der Erstellung des statistischen Modells (Designmatrix) und der statistischen Analyse der fMRI-Daten. Diese Schritte werden im Folgenden näher erläutert.

#### 3.3.2.4 Inferenzstatistische Analyse der funktionellen MRI-Daten

Bei der inferenzstatistischen Analyse der fMRI-Datensätze werden die Informationen über das verwendete Paradigma herangezogen. Anschließend werden anhand des Gene-

rellen Linearen Modell voxelweise<sup>17</sup> Aktivitätsvergleiche über die Bedingungen durchgeführt, d.h. für jedes Voxel wird ein univariater Standardtest auf Signifikanz gerechnet. Da in der vorliegenden Arbeit zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses ein Blockdesign eingesetzt, bildet es somit die Grundlage der im Folgenden beschriebenen Auswertung.

#### 3.3.2.4.1 Spezifizierung der Designmatrix

Die statistische Auswertung der fMRT-Daten dient dazu, die Hypothese, wie das Gehirn auf die Veränderungen von Versuchsparametern reagiert, zu überprüfen. Dabei macht man sich die Annahme der Subtraktion kognitiver Zustände zu Nutze. Demzufolge wird zunächst eine Designmatrix erstellt, wobei die einzelnen Versuchsbedingungen und deren Start- und Endzeiten festgelegt sind. Dabei entspricht jede Spalte der Designmatrix einer Versuchsbedingung und jede Zeile einem fMRT-Bild. Die so erstellte Designmatrix enthält Regressoren (experimentelle Faktoren), die der Anzahl der Versuchsbedingungen in dem verwendeten Paradigma entsprechen.

#### 3.3.2.4.2 Das Generelle Lineare Modell (GLM)

Die Spezifikation der Designmatrix dient der Anpassung des tatsächlichen Zeitverlaufs von BOLD-Signal im Bezug auf die untersuchten kortikalen Veränderungen mit der in SPM implementierten HRF. Hierbei erfolgt die statistische Auswertung der fMRT-Datensätze mittels des Generellen Linearen Modell (GLM)<sup>18</sup>. Dieses Modell überprüft mit Hilfe von multipler Regression die Zeitverläufe der BOLD-Antwort und integriert Korrelations-, Varianz und Regressionsanalysen. Grundlage hierfür ist die Annahme, dass die einzelnen Datenpunkte  $Y$  (abhängige Variablen) aus unabhängigen Prädiktorvariablen ( $X$ ), die durch Regressionskoeffizienten (*beta weights*,  $\beta$ ) gewichtet

---

<sup>17</sup> Voxel = Volumenpixel

<sup>18</sup> Auch genannt: Allgemeine Lineare Modell (ALM)

werden sowie davon unabhängigen Residuen (z.B. Rauschen, ( $U$ )) bestehen (siehe Formel) und sich durch die Designmatrix erklären lassen (Bortz et al., 2005).

$$Y = X\beta + U$$

Hierbei ist anzumerken, dass ein Regressionskoeffizient ( $\beta$ ) angibt, wie stark eine bestimmte Versuchsbedingung an der Wichtung eines Voxels beteiligt ist. Auf diese Weise wird erklärt, wie die Prädiktorvariablen die hämodynamische BOLD-Antwort eines Voxels beeinflussen. Da die Werte der Regressionskoeffizienten ( $\beta$ ) zunächst nicht bekannt sind, werden sie im Rahmen einer Regressionsanalyse für jeden Datenpunkt geschätzt. Außerdem werden im Bezug auf die angegebenen einzelnen Datenpunkte zugehörigen  $t$ -Werte gerechnet, welche zur statistischen Analyse herangezogen werden. So können die Unterschiede zwischen den einzelnen Regressoren ermittelt werden, die als benutzerspezifizierte Vektoren, so genannte Kontraste, den erwarteten Signalverlauf kodieren. Demnach werden die Fragestellungen im Bezug auf fMRI-Daten immer mit Hilfe von Kontrastbildung beantwortet.

#### *3.3.2.4.3 Kontraste*

Wie bereits beschrieben, beruht die erwartete aufgabenbezogene Hirnaktivität während eines Experiments auf Variationen des BOLD-Signals im Bezug auf einzelne experimentelle Bedingungen. Diese stellen die unabhängigen Variablen dar, die im Laufe der Untersuchung systematisch verändert werden. Hierzu wird der Ort der kortikalen Aktivierung als abhängige Variable verstanden. Zur Identifizierung der unter bestimmter Aufgabe aktivierten Hirnareale wird die Methode der Subtraktion von Gehirnzuständen herangezogen, die mit Hilfe von Kontrastbildung erfolgt. Dabei wird angenommen, dass die aufgrund eines spezifischen externen Stimulus ausgelöste Aktivierung zu der sich aus der Kontrollbedingung entschlüssenden neuronalen Grundaktivität des Gehirns relativ gesetzt werden muss. So werden für die weiterführende statistische Analyse nur aktive Voxel übernommen, die ein festgelegtes Signifikanzniveau überschreiten.



Zudem, wie schon ausgeführt wurde, wird für jedes einzelne Voxel ein t-Wert berechnet, dessen Größe auf die Stärke des paradigmengestuerten Effekts schließen erlaubt. Daher wird die neuronale Aktivierung umso mehr als die BOLD-Antwort auf die präsentierte experimentelle Bedienung verstanden, umso höher der t-Wert ist. Jeder t-Wert spiegelt die Höhe der durch den Kontrast gewichteten Parameter und die geschätzte Fehlervarianz wider, die die Größe des Effekts und die Gewissheit der Aussage bestimmen. So entsteht eine statistische t-Karte, die weiterhin in eine Normalverteilung mit Hilfe von dem Gaußschen Feld umgewandelt wird. Hierzu beziehen sich die Signifikanzwerte (p-Werte) der so entstandenen t-Karten (*Statistic parametric maps*) auf drei Parameter, und zwar auf jeden Voxel innerhalb eines Clusters (*voxel level*), auf die Anzahl der aktivierten Voxel, die in einem bestimmten Areal enthalten sind (*cluster level*), sowie auf die Anzahl der aktivierten Hirnareale, verstanden als die Anzahl der Cluster oberhalb der ausgewählten Schwelle (*set level*).

Das Signifikanzniveau der Aktivität der Einzelvoxel (p-Werte) kann als nicht-korrigiert (*p uncorrected*) bzw. korrigiert (FWE oder FDR, siehe unten) angegeben werden. Unter einem nicht-korrigiertem p-Wert wird verstanden, dass die Berechnung der Fehlerwahrscheinlichkeit nur im Bezug auf diesen Voxel erfolgt ist. Dabei wird die Anzahl der Voxel, für die die genannte Probabilität errechnet wurde, nicht berücksichtigt. Um den Ausmaß der falsch-positiven Ergebnisse von der über der ausgewählten Schwelle liegenden Voxeln zu kennen, errechnet man eine FDR (*False Discovery Rate*). Wenn man dagegen die Wahrscheinlichkeit der falsch-positiven Resultate im Gesamtvolumen angeben will, schätzt man die FWE (*Family Wise Error Rate*), die einer  $\alpha$ -Korrektur für multiple Vergleiche (*random field correction*) entspricht.

Darüber hinaus ermöglicht die statistische Analyse mit Hilfe von SPM zwei Arten von Aussagen, und zwar zum einen die Folgerungen nur im Bezug auf die untersuchten Probanden und zum anderen Schlüsse, die auf die Grundgesamtheit verallgemeinert werden können. In erstem Fall verwendet man die *fixed effects*-Analyse, die durch eine hohe statistische Power gekennzeichnet ist. Hierbei ergeben sich sehr viele Freiheitsgrade, da die vielen Messzeitpunkte der Zeitreihen in die statistische Analyse eingehen, was wiederum die Wahrscheinlichkeit statistisch signifikanter Ergebnisse erhöht. Will

man jedoch auf die gesamte Population schließen, so muss man eine *random effects*-Analyse anwenden. Für den soeben genannten Zweck werden zunächst für jeden Probanden Kontraste gebildet und Statistiken geschätzt (*first-level*-Analyse), die weiterhin der Schätzungen für die Grundgesamtheit dienen (*second-level*-Analysen). Hierzu erhöhen sich die Freiheitsgrade mit der Größe der Stichprobe (Friston et al., 1999). Zur Visualisierung der gerechneten Statistiken lassen sich zudem SPMs farbkodiert auf eine anatomische Referenz projizieren.

#### 3.3.2.4.4 Analyse von Regions of Interest (ROI)

Der erste und Schritt bei der statistischen Analyse von fMRT-Datensätze erfolgt, in dem man die SPM-Karten errechnet, um zu visualisieren, welche Hirnregionen über einer gesetzte Schwelle im Bezug auf eine kognitive Aufgabe aktiviert werden, wie bereits im vorherigen Kapitel erläutert. Für bestimmte Fragestellung ist es vom großen Interesse, einen weiteren Einblick in die jeweiligen Regionen (*Region of Interests*, ROIs) zu gewinnen. Ein Grund dafür wäre eine exploratorische Analyse der gewonnenen fMRI-Daten, vor allem bei multifaktoriellen Designs, die mehrere Vergleiche verlangen. Weiterhin erweist sich die ROI-basierte Auswertung der Datensätze als sehr nützlich, um den Fehler 1. Art zu kontrollieren, da man auf diese Weise die Anzahl der statistischen Tests nur auf die bestimmen ROIs limitiert. Eine weitere Anwendung der ROI-Analyse besteht in der statistischen Auswertung im Bezug nur auf die Hirnareale, die mit Hilfe von einem *Localizer-Task*<sup>19</sup> funktionell oder strukturell unter Anbetracht der untersuchten kognitiven Aufgabe definiert werden (Poldrack, 2007).

Die Bestimmung der für die Fragestellung interessanten ROIs kann mit Hilfe von der SPM-Toolbox „MarsBar“ (*MARSeille Boite A Region d’interet*) erfolgen. Dabei ist eine Spezifizierung partikulärer Hirnregionen anhand der in SPM-Karten errechneten Akti-

---

<sup>19</sup> Ein zusätzliches fMRI-Experiment zu den mit dem Hauptexperiment untersuchten Prozesse, das die Lokalisation der mit diesen Prozessen assoziierten Hirnareale ermöglicht (vgl. Saxe et al., 2006).

vierungsmaxima oder im Bezug auf die aus der gängigen Literatur für die untersuchte experimentelle Bedingung bekannten Strukturen möglich. So schätzt man die Zeitverläufe der BOLD-Antwort in den zu den ROIs gehörenden Voxeln, die anschließend mit Hilfe von auf SPM8 basierende MSU- (*MNI Space Utility*) in Brodmannareale klassifiziert werden können.

Hinsichtlich des soeben Erwähnten ist es anzumerken, dass die funktionelle Spezifizierung der ROIs unter Anwendung von gemittelten SPM-Karten zu Problemen bei der Analyse von Patientengruppen im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen führen kann. Hierzu handelt es sich um den nicht beabsichtigten Ausschluss der Hirnareale, die spezifisch für bestimmte Probandengruppe aktiviert werden können. Daher wurden die in der vorliegenden Arbeit verwendeten ROIs im Bezug auf Literatur<sup>20</sup> strukturell und funktionell definiert.

#### 3.3.2.5 *Voxelbasierte Morphometrie (VBM)*

Die MR-basierte Morphometrie (Voxelbasierte Morphometrie, VBM) ist eine gewebe-selektive Quantifizierung lokaler hirnmorphologischer Differenzen zwischen verschiedenen Probanden und Probandengruppen. Diese Methode findet Anwendung vor allem zur in-vivo Charakterisierung neurologischer und psychiatrischer Krankheitsbilder, wo die Informationen von der Größe, Intensität, Form- und Texturparameter von Hirnstrukturen relativ zu gesunder Stichprobe von großer Bedeutung sind. Dabei werden die räumlich hochauflösenden T1-gewichteten MRT-Aufnahmen in diesem Verfahren mittels eines in SPM implementiertes VBM-Toolboxes speziell ausgewertet, indem man das Volumen einer bestimmten Hirnregion durch Auszählung der dazugehörigen Bildvoxel bestimmt. So wird die zu jeweiliger Hirnstruktur gehörende Voxelanzahl ermittelt und die Variation der Volumen mittels Gruppenstatistik errechnet.

---

<sup>20</sup> Siehe 4.4.1 sowie 4.4.2.2

### **3.3.3 *Eingesetzte Testverfahren und experimentelle Aufgaben zur Erfassung visuell-räumlicher kognitiver Funktionen in a-MCI***

#### **3.3.3.1 *The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)***

Die Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery *CANTAB* (Robbins et al., 1994) ist eine computergestützte neuropsychologische Testbatterie, die Mitte der 1980er Jahre an der Universität Cambridge zur Evaluation kognitiver Funktionen entwickelt wurde. Sie findet ihren Ansatz unter anderem für die Demenzforschung<sup>21</sup> (Sahakian et al., 1993), Beurteilung von kognitiven Funktionen bei Schizophrenie (Levaux et al., 2007), bei der Parkinsonerkrankung (McKinlay et al., 2009), Bipolarer Störung (Sweeney et al., 2000) oder *ADHS* (Shang et al., 2010).

Die in der 13 Tests der *CANTAB* eingesetzten Stimuli sind nonverbal und bestehen aus geometrischen Formen oder einfachen Mustern, so dass ausreichende Sprachkenntnisse lediglich für das Instruktionsverständnis notwendig sind. Die Antworten von den Probanden werden mit Hilfe von einem Touchscreen bzw. einer Taste erhoben. Die Tabelle 3.8 beinhaltet eine Zusammenfassung der 5 Untertests der *CANTAB*, die im Rahmen der Untersuchung eingesetzt wurden. Nachfolgend werden sie sowie der Ablauf der Testung genauer beschrieben, wobei die detaillierten Angaben zu der Durchführung der einzelnen Tests sich in der Tabelle 3.8. befinden

---

<sup>21</sup> Es ist inzwischen eine zusätzliche Version zur Untersuchung von AD entstanden, die zu Beginn der Studie noch nicht erhältlich war, und zwar: *CANTAB Alzheimer's*. Für die näheren Informationen siehe <http://www.camcog.com/clinicaltrials/cantab-alzheimers.asp>

**Tabelle 3.8 Übersicht über die in der Studie verwendeten Untertests der CANTAB**

Untertest	Kognitive Funktion
<b>Motor Screening (MOS)</b>	Feststellung von Verständnis-, motorischen und visuellen Schwierigkeiten
<b>Delayed Matching to Sample (DMS)</b>	visuelle Wiedererkennungsgedächtnis (mediale Temporallappen, Frontallappen)
<b>Stockings of Cambridge (SOC)</b>	räumliches Planungsvermögen, räumliches Arbeitsgedächtnis (Frontallappen)
<b>Spatial Recognition Memory (SRM)</b>	räumliches Wiedererkennungsgedächtnis (Frontallappen)
<b>Spatial Working Memory (SWM)</b>	räumliches Arbeitsgedächtnis, strategisches Denken (Frontallappen)
<b>Rapid Visual Processing (RVP)</b>	visuelle Daueraufmerksamkeit (Parietal- und Frontallappen)

*Anmerkungen.* Charakteristika der Untertests beziehen sich auf die kognitiven Funktionen und die mit diesen assoziierten Gehirnarealen. Angaben nach CANTAB (2006a) und CANTAB (2006b).

Sämtliche Untertests wurden der *CANTAB* Software-Version 3.0 entnommen und auf einem Paceblade Slimbook P210 (PaceBlade Technology, Amersfoort, UT, Niederlande) dargeboten. Die Antworten beim *RVP* wurden anhand des *Cambridge Cognition 2-button press pad* (Cambridge Cognition, Bottisham, CAM, Großbritannien) erfasst.

Um die Probanden mit der Untersuchungssituation vertraut zu machen, kam *Motor Screening (MOS)* zum Einsatz. Hierbei mussten die Probanden eine Stelle auf dem Touchscreen anzeigen, an der ein Kreuz erschienen ist. Die Daten aus diesem Verfahren wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

*Delayed Matching to Sample (DMS)* dient zur Erfassung der Beeinträchtigung des Erkennens sowie des visuellen Kurzzeitgedächtnisses. Die Probanden müssen sich dabei

ein abstraktes Muster merken, das nach wenigen Sekunden zugedeckt wird. Anschließend sollten sie nach einer zeitlich-variablen Pause dieses Muster wiedererkennen, wobei vier Antwortalternativen vorgegeben wurden.

Der Test *Stockings of Cambridge* (SOC) (Owen et al., 1990) basiert auf der „*Tower of London* (TOL)“-Aufgabe von Shallice (1982). Hierzu werden zwei Anordnungen von farbigen Kugeln auf der oberen und unteren Bildschirmhälfte präsentiert. Die Aufgabe des Probanden besteht darin, die obere Anordnung zu reproduzieren, in dem sie die Kugeln auf der unteren Bildschirmhälfte verschieben. Dabei ist die vorgegebene Anzahl erlaubter Züge zu beachten. Der Test *SOC* zählt zu den räumlichen Planungsaufgaben, kann aber auch als Indikator für Impulsivität betrachtet werden, bei Personen, die schnell reagieren und zugleich viele Fehler machen.

Zur Erfassung des visuell-räumlichen Erkennens wird der *Spatial Recognition Memory* (SRM)-Test eingesetzt. Dabei werden den Probanden zuerst an unterschiedlichen Stellen des Bildschirms nacheinander fünf Rechtecke präsentiert, deren Erscheinungsort sich die Untersuchten einprägen müssen. In der danach folgenden Rekognitionsphase werden zwei Rechtecke gezeigt, von denen diejenige ausgewählt werden muss, die in der Präsentationsphase an derselben Stelle erschienen ist.

Mit Hilfe von *Spatial Working Memory* (SWM) werden visuelle Arbeitsgedächtnisleistungen untersucht, wobei von den Probanden strategisches zielgerichtetes Arbeiten erfordert wird. Auf dem Bildschirm werden farbige Kästchen präsentiert. Die Aufgabe besteht darin, in diesen Rechtecken blaue Quadrate zu finden und sie dazu zu verwenden, eine Säule am Bildschirmrand aufzufüllen. Für die erfolgreiche Bewältigung der Aufgabe sind also sowohl effiziente Suchstrategien als auch ungestörte Funktionen des Arbeitsgedächtnisses notwendig.

*Rapid Visual Processing (RVP)* dient der Untersuchung der Fähigkeit zur langfristigen Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit bei hoher Reizfrequenz. Auf dem Bildschirm werden in einem weißen Viereck in einer pseudorandomisierten Reihenfolge Zahlen von 2 bis 9 gezeigt (100 Zahlen/ min). Die Aufgabe des Probanden besteht darin, auf jeweils definierte Folgen von 3 Zahlen mit einem Tastendruck zu reagieren.

Es sei zu beachten, dass in der Studie von Égerházi et al. (2007) gezeigt wurde, dass CANTAB sich als ein brauchbares Untersuchungsverfahren zur Evaluation exekutiver Funktionen bei den frühen bei beginnender Demenz vom Alzheimer-Typ erweisen könnte. Hierbei konnten signifikante Unterschiede beim Vergleich der Personen, die unter MCI leiden, mit einer gesunden Kontrollgruppe in folgenden Untertests festgestellt werden: Spatial Working Memory (SWM), Spatial Recognition Memory (SRM), Rapid Visual Processing (RVP) sowie Spatial Span (SSP). Die CANTAB-Testbatterie wurde ebenso von Saunders und Summers (2010) eingesetzt, die exekutive Funktionen von Personen mit a-MCI untersuchten. In dieser Studie zeigten die Patienten Beeinträchtigungen in Bereichen, wie Aufmerksamkeitsprozesse, Kapazität des Arbeitsgedächtnisses und semantische Aspekte der Sprache. Die Autorinnen weisen zudem auf eine Heterogenität der a-MCI-Gruppe hinsichtlich der vorhandenen Defizite in exekutiven Funktionen hin, die eine in der letzten Zeit zunehmende Anzahl an Studien berichtet (vg. 1.2.1). Mit dem Ziel der Erforschung des Ausmaßes der Leistungen im Bezug auf exekutive Funktionen wurde daher in der vorliegenden Arbeit die CANTAB-Testbatterie eingesetzt.

### 3.3.3.2 *Wechsler Gedächtnistest-Revidierte Fassung (WMS-R)*

Zur Erfassung der Leistungsfähigkeiten hinsichtlich des visuell-räumlichen Notizblocks (vgl. Kapitel 1.3) wurde ein Untertest aus der deutschen Adaptation der revidierten Fas-

sung der *Wechsler Memory Scale (WMS-R, Härting et al., 2004)*<sup>22</sup> verwendet. Hierbei werden in einer bestimmten Folge Steine auf dem Blockspannbrett angetippt, wobei die Anzahl der gezeigten Steine mit jedem Durchgang zu nimmt (beginnend mit zwei und aufsteigend bis zu acht bzw. sieben<sup>23</sup>). Die Aufgabe des Probanden besteht darin, unmittelbar nach Darbietung einer Sequenz, diese entweder vorwärts (*Blockspanne: vorwärts*) oder rückwärts (*Blockspanne: rückwärts*) zu reproduzieren. Es sei angemerkt, dass mittels der *Blockspanne rückwärts* sich das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis im Bezug auf zusätzliche Manipulation der Information innerhalb des visuell-räumlichen Notizblocks untersuchen lässt, was unter Einbezug von der zentralen Exekutive (vgl. 1.2.2) erfolgt.

### 3.3.3.3 Das N-Back Paradigma

Obwohl eine Vielzahl verschiedener psychometrischen Testverfahren zur Untersuchung von Arbeitsgedächtnisleistungen<sup>24</sup> zugänglich ist, werden in den letzten Jahren zunehmend bei unterschiedlichen Probandengruppen Aufgaben eingesetzt, die auf dem N-Back-Paradigma beruhen (Owen et al., 2005; Yendiki et al., 2010). Als ein entscheidender Vorteil hierbei hat sich die Tatsache erwiesen, dass dieses Paradigma im Vergleich zu den meisten Verfahren weniger komplex ist und somit eine Differenzierung von Arbeitsgedächtnisprozessen von anderen kognitiven Bereichen, wie beispielsweise vom Planen, Problemlösen oder Erstellung von Konzepten, ermöglicht (Yendiki et al., 2010). Dabei wird in der Bewältigung der als N-Back konzipierten Aufgaben neben den Pro-

---

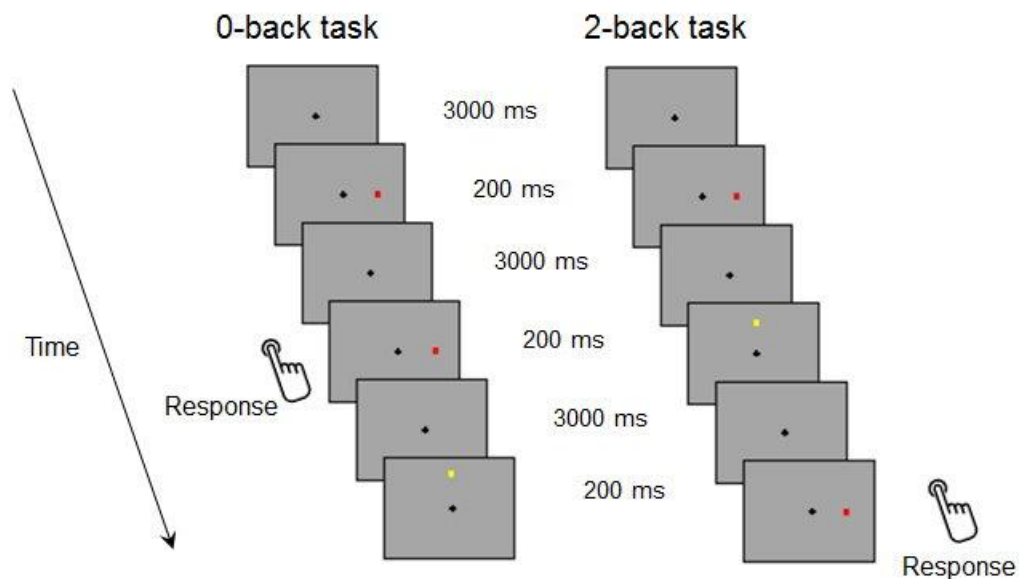
<sup>22</sup> Für Informationen zur Anwendung WMS-R als einen Indikator für den visuell-räumlichen Notizblock siehe z.B. Baddeley, 1986; Pickering, 2001

<sup>24</sup> Z.B. Wisconsin Card Sorting Test (vgl. Fleming et al., 1994), delayed-matching-to-sample-tasks, delayed-response-tasks, reordering-tasks (vgl. Fletcher et al., 2001).



zessen der Aufrechterhaltung auch die Manipulation von „online“ gehaltenen Informationen involviert, indem eine Reaktion aufgrund der Repräsentationen zuvor präsentierter Reize ausgeführt wird (Owen, 2005). Zudem erfordert das N-Back-Paradigma die kontinuierliche Aktualisierung der Inhalte im Arbeitsgedächtnis. Demnach liegt das Prinzip dieser Arbeitsgedächtnisaufgaben in einer stetigen Darbietung einer Sequenz von reaktionsrelevanten Stimuli, wobei die Antwort im Bezug auf den „N“-Stellen zuvor präsentierten Reiz erfolgt. Als eine Kontrollbedingung dient hierzu die 0-Back-Aufgabe, die lediglich das Wiedererkennen von vordefiniertem Stimulus erfordert.

Im Hinblick auf soeben Erwähnte wurden zur Untersuchung des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses als einer Domäne exekutiver Funktionen visuell-räumliche N-Back-Aufgaben konzipiert. Dazu wurde das Paradigma zum räumlichen Arbeitsgedächtnis von Carlson et al. (1998) modifiziert (vgl. Abbildung 3.5).



**Abbildung 3.5 Schematische Darstellung des experimentellen Aufbaus von N-Back-Paradigma (Erläuterungen siehe Text).**

Als experimentelle Bedingung ist hierzu eine 2-Back-Aufgabe gestaltet worden, zu der eine 0-Back-Aufgabe als Kontrollbedingung diente. Die visuell-räumliche Stimulation

bestand aus Vierecken (10x10 Pixeln), die in vier verschiedenen Farben (d. h. rot, grün, blau und rot) auf vier verschiedenen Orten relativ zu einem sich in der Mitte des Bildschirms befindenden Fixationskreuz (d.h. oben, unten, rechts oder links) erscheinen konnten. In der experimentellen Bedingung sollte jeder präsentierter Stimulus mit dem vorletzten Reiz verglichen werden, wobei sowohl die Farbe als auch der Erscheinungsort zu beurteilen waren. Wurden die Stimuli aus übereinstimmend erkannt, so musste der Proband eine Taste drücken. Stimmt die Reize nicht überein, sollte es keine Reaktion geben. Die 0-Back-Aufgabe erforderte dagegen kein „Updaten“ von neuen Informationen, sondern beruhte lediglich auf dem Wiederkennen von einem am Anfang des Blocks definierten Stimulus. Hierbei musste der Proband ebenso immer dann seine Antwort per Tastendruck bekannt geben, wenn er den Reiz wiedererkannt hat.

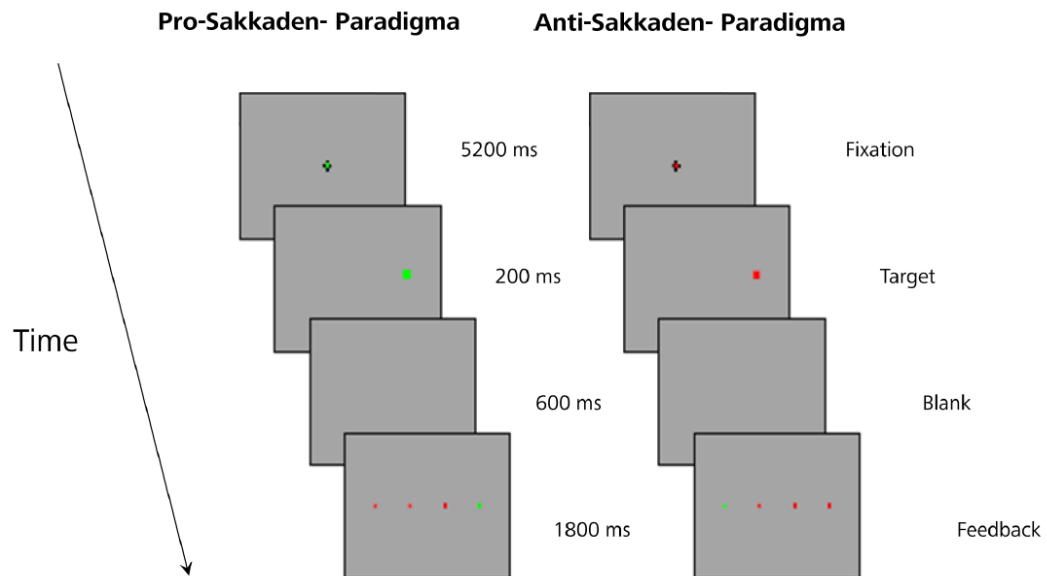
Das Experiment bestand aus sechs Blöcken mit jeweils 20 Durchgängen für jede Bedingung, wovon 5 als *Hits* und als 15 *Correct Rejections* bestimmt wurden. Zwischen den Blöcken gab es zudem Fixationsperioden mit einer Dauer von 15 Sekunden, wo in der Mitte des Bildschirms ein Fixationskreuz zu sehen war. Jeder Durchgang fing mit einer Fixation mit einer Dauer von 3 Sekunden an, nach der ein Stimulus 200 Millisekunden lang präsentiert wurde. Sowohl die Reihenfolge der Blöcke als auch der Durchgänge wurde randomisiert. Dabei waren die Anzahl sowie die Länge der präsentierten Aufgaben für jede Person gleich.

#### 3.3.3.4 Augenbewegungsparadigma

Sowohl die reflexiven als auch die willentlichen Sakkaden (vgl. Kapitel 1.2.4) stellen eine Reaktion auf einen visuellen Stimulus dar. Eine Möglichkeit für die Unterscheidung der unwillkürlichen und der willkürlichen Komponente voneinander ist eine Präsentation eines visuellen Stimulus auf einer Seite, wobei der Proband eine Sakkade zum Stimulus inhibieren (*visual grasp reflex*) und eine willentliche Sakkade in die entgegengesetzte Richtung ausführen muss (Hess et al., 1946). Diese Aufgabe wurde ursprünglich von Hallett (1978) eingeführt und als Antisakkadenaufgabe oder – kürzer – die Anti-Aufgabe (*Antitask*) bezeichnet (Hallett, 1978; Hallett & Adams, 1980). Da laut Gold-

man-Rakic (1987) eine Funktion des Arbeitsgedächtnisses in der Unterdrückung von reflexiven Handlungen liegen soll, hat sich der Antisakkadentest als wertvoll in zahlreichen Untersuchungen erwiesen. In einer zunehmenden Zahl der Studien wurden Antisakkadenaufgaben bei der Untersuchung von psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen, wie beispielsweise Affektiven Störung (z.B. Borkowska, 2005), ADHS (z.B. Munoz, 2003), Zwangsstörung (z.B. Trillenber, 2004), Autismus (z.B. van der Geest et al., 2001), Alzheimer Demenz (z.B. Mooser et al., 1995; Mosimann et al., 2005; und Demenz bei der Parkinsonerkrankung (z.B. Hodgson, 1999; Mosimann et al., 2005), verwendet. Zudem sind Tests mit Augenbewegungsmessung zur funktionellen Untersuchung der Exekutivfunktionen vorteilhaft, da das okulomotorische Paradigma gegenüber nicht-okulomotorischen Untersuchungen einfach zu verstehen und somit offenbar auch für Patienten mit kognitiven Defiziten ohne längere Vorbereitung durchführbar ist (Ploner, 2001). Außerdem ist die Messung von Augenbewegungen als Indikator für korrekte Repräsentation von Objekten im Raum viel genauer, da keine Informationsverluste entstehen, beispielsweise durch Transfer des präsentierten Reizes in eine verbale oder handmotorische Reaktion.

Daher wurden im Rahmen der Untersuchung zur Steuerung der unwillkürlichen und willkürlichen visuellen Informationsaufnahme okulomotorische Paradigma verwendet, die reflexive sowie willentliche visuelle Reaktionen erfassen. Hierbei handelt es sich um das Pro-Sakkaden-Paradigma sowie das Anti-Sakkaden-Paradigma, die im Folgenden näher erläutert werden. Die bildliche Darstellung der Stimulation kann der Abbildung 3.6 entnommen werden.



**Abbildung 3.6 Schematische Darstellung des experimentellen Aufbaus von Augenbewegungsparadigma (Erläuterungen siehe Text)**

Das Pro-Sakkaden-Paradigma wurde als Step-Paradigma konzipiert und setzte sich aus fünf Aufgabenblöcken zusammen, die jeweils 8 Durchgänge (Trials) beinhalteten. Jeder Durchgang fing mit einer Darbietung eines zentralen Kreuzes auf einem grauen Hintergrund an, der für 5200 Millisekunden fixiert werden sollte. Gleichzeitig mit dem Verschwinden des Fixationskreuzes erschien auf dem Bildschirm für 200 Millisekunden das periphere Blickziel (Target), zu dem die Probanden so schnell wie möglich hinsehen sollten. Die Amplituden des Targets betrugen  $5^\circ$  und  $15^\circ$  jeweils rechts oder links auf einer horizontalen Ebene. Zudem wurden die Stimuli in einer randomisierten Reihenfolge präsentiert, so dass die Erscheinungsposition des Blickziels nicht vorhersehbar war. Anschließend erfolgte eine 600 Millisekunden dauernde Pause, während der ein leerer Bildschirm präsentiert wurde, wobei die Probanden mit dem Blick auf der Stelle bleiben sollten, wo der Stimulus zu sehen war. Anschließend bekamen die Probanden eine Rückmeldung (in Form von kleinen farbigen Punkten), ob sie die Sakkade zu dem richtigen Ort generiert haben. Nach 1800 Millisekunden fing der nächste Durchgang an.

Dabei ist es anzumerken, dass Wiederholungen der Stimuluspositionen in unmittelbar aufeinander folgenden Einzelversuchen vermieden wurden.

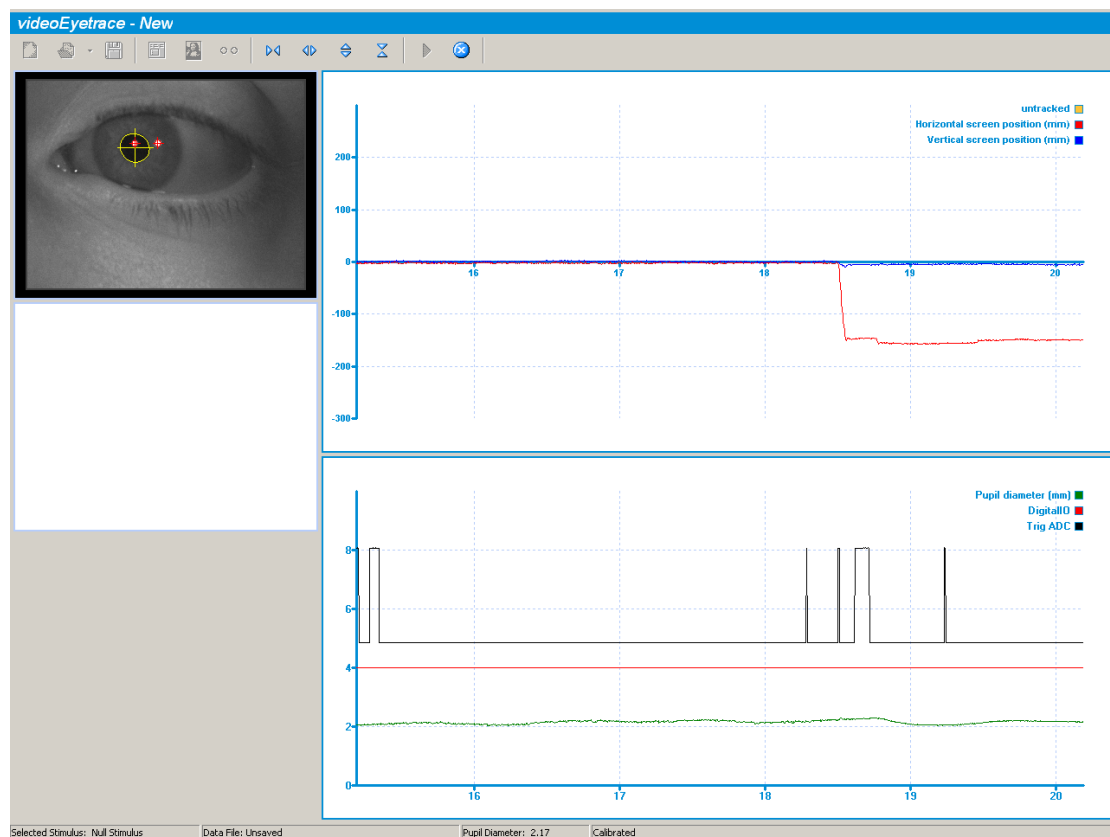
Beim Antisakkaden-Paradigma wurde der gleiche Ablauf der einzelnen Trials verwendet, wobei die Arbeitsanweisung sich von der des Pro-Sakkaden-Paradigmas unterschied. Demnach sollten die Probanden nach Erlöschen des Fixationskreuzes den Blick genau in die entgegengesetzte Richtung zu dem Target lenken. Zudem stimmten die Anzahl der Durchgänge sowie die Stimuluspositionen überein. In dieser Bedingung fanden ebenso keine unmittelbaren Wiederholungen statt.

Um die Aufgaben leichter voneinander zu unterscheiden, wurden zusätzlich zu den vor jedem Block präsentierten schriftlichen Instruktionen („Hinschauen“ bzw. „Wegschauen“) ebenso unterschiedliche Farben der dargebotenen Stimuli verwendet. So sollte eine Sakkade ausgeführt werden, wenn auf dem Bildschirm ein Fixationskreuz mit dem grünen Rechteck in der Mitte in der Fixationsphase erschien. Das Blickziel wurde zudem ebenso als ein grünes Rechteck präsentiert. Wurde dagegen ein Fixationskreuz mit einem roten Rechteck in der Mitte zu sehen, so mussten Anti-Sakkaden ausgeführt werden. Hierzu wurde als Target ein rotes Rechteck eingesetzt. Zwischen den Blöcken fand jeweils eine Pause von 18 Sekunden statt. Die Darbietungsreihenfolge beider Aufgaben wurde randomisiert, wobei ihre Anzahl für jeden Probanden gleich blieb.

### **3.3.4 Registrierung der N-Back – und Augenbewegungsdaten**

Während beider Experimente saßen die Probanden in einem abgedunkelten Raum vor einem Computerbildschirm. Die Entfernung zum Bildschirm betrug 62 Zentimeter. Zum Zwecke der Darbietung von Stimuli und der Aufzeichnung von Verhaltensdaten wurde die Software Presentation 9.9 (*Neurobehavioral Systems Inc.*, Albany, Canada) verwendet. Das Paradigma-Programm wurde mittels eines Standard-PC ausgestattet mit einer 3D- Graphikkarte bedient, mit dessen Hilfe ebenso die Präsentation der Aufgaben sowie die Aufzeichnung der Antworten vom N-Back-Paradigma erfolgte. Die Auflösung des

Bildschirmss war 800 x 600 Pixel, die Farbaufösung entsprach 3 x 8 bit (RBG) und die Frequenz betrug 75 Hz. Für die Erfassung der N-Back-Reaktionen diente die 7-Taste der zu dem PC gehörenden Tastatur. Die Eye-Tracking-Daten wurden mit Einsatz von *High Speed Video Eye-Tracker Toolbox™* der Firma Cambridge (vgl. <http://www.crs Ltd.com/catalog/eyetracker-250/index.html>) aufgenommen (vgl. Abbildung 3.7) und als VED-Dateien gespeichert. Zudem wurde vom Programm Presentation 9.9 zu Anfang jedes Stimulus ein Trigger-Signal ausgesendet, welches gemeinsam mit den Augenbewegungsdaten aufgezeichnet wurde. Die Überlappung der Trigger-Signale mit den erhobenen okulomotorischen Antworten der Probanden sowie mit den mit Hilfe von Presentation 9.9 gespeicherten Log-Dateien ermöglichte eine genauere zeitliche Auswertung der Daten.



**Abbildung 3.7** Beispielhafte Darstellung der Aufzeichnung der Augenbewegungsdaten mittels *High Speed Video Eye-Tracker Toolbox™* von einem jungen gesunden Probanden.

Die Analyse der Augenbewegungsdaten erfolgte mit Hilfe eines MATLAB-Skript. Als Erstes wurden die als VED-Dateien gespeicherten Verhaltensdaten visualisiert und danach anhand von der Trigger-Informationen und Presentation-Log-Dateien die Parameter der Pro-Sakkaden sowie der Anti-Sakkaden (vgl. 3.5.1.1.3) bestimmt. Es sei angemerkt, dass die Marker für die festgelegten Datencharakteristika (z.B. Sakkadenbeginn) manuell gesetzt wurden. Anschließend fand das Exportieren der Daten in ein speziell zur Auswertung der Augenbewegungen geschriebenes Excel-Skript statt, mit Hilfe dessen alle Parameter separat für jede Person berechnet wurden.

### **3.3.5 Erhebung der fMRT-Daten**

Um die Fragestellung hinsichtlich der kortikalen Korrelate des Arbeitsgedächtnisses bei älteren Gesunden und MCI Patienten zu beantworten, wurden die fMRI-Untersuchungen mittels eines 3-Tesla Magnetresonanztomographen (Siemens Allegra, Erlangen, Germany) am Bezirksklinikum Regensburg durchgeführt, der mit einem Ein-Kanal-Kopfspulensystem ausgestattet ist. Zu Beginn der Messung erfolgte zunächst eine Lokalisations-Sequenz zum Zwecke der Festlegung des Messbereichs für die funktionellen Messungen. Weiterhin wurden zum einen funktionelle T2\*-gewichtete Bilder und zum anderen eine hochauflösende strukturelle T1-gewichtete Aufnahme erhoben. Für die Messung der funktionellen MRT-Daten wurde eine Echo-Planar-Sequenz verwendet, bei der insgesamt 280 Volumina ausgewählt wurden. Jedes Bild umfasste 34 Schichten mit einer Schichtdicke je 3-mm, die quer zu der axialen Ebene positioniert wurde. Zudem enthielt die in der vorliegenden Arbeit verwendete EPI-Sequenz eine Repetitionszeit von 2 s und eine Echo-Zeit von 30 ms. Der Flip-Winkel betrug 90° und die Voxel-Größe umfasste 3x3x3 mm<sup>3</sup>. Um ein 3-dimensionelles anatomisches Gehirnmodell zu gewinnen, wurde die hochauflösende T1-gewichtete Aufnahme mittels einer MP-RAGE-Sequenz erhoben. Das anatomische Bild bestand aus 160 sagittalen Schichten mit einer jeweiligen Schichtdicke von 1 mm. Die Repetitionszeit betrug 2250

ms, die Echo-Zeit - 2.6 ms und der Flip-Winkel war 9 ° groß. Der *Field of View* hatte eine Größe von 256 mm und Zeichenkodierungsphase von 93.8 %.

### **3.3.6 Erhebung der Verhaltensdaten während der fMRI-Messung**

Zum Zwecke der Präsentation von Stimuli und der Aufzeichnung von Verhaltensdaten wurde die Software Presentation 9.9 (*Neurobehavioral Systems Inc.*, Albany, Canada) verwendet. Das Paradigma-Programm wurde mittels eines Standard-PC (ausgestattet mit einer 3D- Graphikkarte) bedient und die Aufgaben wurden mittels einem LCD-Projektor (JVC, DLA-G20, Yokohama, Japan) auf einem durchsichtigen kreisförmigen Bildschirm (etwa 30\_ Diameter), der in dem fMRI-Tomographen positioniert und 62 cm von dem Probanden entfernt war, dargeboten. Die Frequenz des Projektors betrug 72 Hz, die Auflösung war 800 x 600 Pixel und die Farbauflösung 3 x 8 bit (RBG). Die Aufzeichnung der Reaktionen der Probanden erfolgte mittels Antworttastatur der Firma LUMItouch, die jeweils mit der rechten Hand bedient wurde (Zeigefinger für „ja“).

Die Augenbewegungsdaten wurden mit einem MR-kompatiblen *Fiber-Optic Limbus Tracking* Gerät (MR-Eyetracker; Kimmig, Greenlee, Huethe & Mergner, 1999) aufgezeichnet, dessen Sampling-Frequenz 1000 Hz betrug und der eine räumliche Auflösung von 0.2° hatte.

### **3.3.7 Körperliche Untersuchung**

Im Hinblick auf Feststellung der möglichen körperlichen Ausschlussgründe für die Teilnahme an dem Training sowie um die körperliche Fitness der Teilnehmer vor und nach der Intervention zu erfassen, wurden die an dem Nordic-Walking partizipierenden Personen von einem Sportmediziner untersucht. Hierbei handelte sich um ein Anamnesegespräch zur Erfassung der medizinischen Vorgeschichte, eine allgemeinen körperliche Untersuchung, ein Ruhe- und Belastungs-EKG sowie um eine Laktatmessung und eine Spiroergometrie.



### **3.3.8 *Nordic-Walking als Ausdauertrainingsmethode***

Das Ausdauertraining ist eine körperbezogene Bewegungs- und Aktivierungsform auf Grundlage des Prinzips der allgemeinen aeroben dynamischen Ausdauer. Gemeint ist weniger eine statische als eine dynamische Beanspruchung der Muskulatur unter Einsatz von mehr als 1/6 der gesamten Skelettmuskulatur. Dabei liegt die Belastungsintensität in der Regel unterhalb von 70% der individuellen Höchstleistungsfähigkeit (Maximalpuls = MP). Insbesondere für die vorliegende Zielgruppe älterer Menschen zwischen 50 und 70 Jahren, die v.a. bisher auch wenig körperlich aktiv sind, sollten die Einstiegswerte einer Ausdauerbelastung um die 60% der individuellen Höchstleistungsfähigkeit (MP) liegen (vgl. Weineck, 1997; Rost, 1991). Insofern berücksichtigte der Aufbau des Ausdauer-Programms den bis zu Beginn der Studie bewegungsarmen Lebensstil und das damit verbundene Ausgangsleistungsniveau der Teilnehmer bzw. Teilnehmerinnen.

Inhaltlicher Schwerpunkt der Ausdauertrainings lag zunächst auf dem Gehen und dem Walking. Mit der trainingswirksamen Belastungssteigerung, die über die Erhöhung der Trainingsumfänge erreicht wurde, rückte auch das Nordic Walking stärker in den Mittelpunkt. Insgesamt lag dem Konzept ein dreistufiger Ansatz des Trainingsaufbaus in Form dreier Zyklen zu Grunde.

So wurde die Dauer des Nordic-Walking-Trainings auf drei Monate mit der Häufigkeit dreimal pro Woche festgelegt, wobei jede Einheit 60 Minuten bei einem Ausdaueranteil zwischen 20 – 45 min lag. Die erste Phase des Trainings umfing die ersten vier Wochen und wurde als Adaptationsphase konzipiert. Dementsprechend lag die optimale Herzfrequenz bei 60-75% vom MP und der Ausdaueranteil betrug 20-25 min Trainingszeit pro Einheit. Anschließend erfolgte die Aufbauphase, in der die optimale Herzfrequenz gleichgehalten wurde, wobei der Ausdaueranteil um 10 min verlängert wurde. Als letzte Phase kam die Stabilisationsphase mit der optimalen Herzfrequenz von 75-80% vom MP und einer 30-45 min dauernden Trainingszeit pro Einheit. Die Kontrolle der Belas-

tung wurde mit Hilfe von Pulsuhren durchgeführt. Der genaue methodisch-didaktische Stundenaufbau kann aus der Tabelle 3.9 ersehen werden.

**Tabelle 3.9 Methodisch-didaktischer Stundenaufbau des Nordic-Walking-Trainings**

Phase	Ablauf	Dauer
<b>1) Einstieg</b>	Begrüßung; Besprechung der Ziele und Inhalte der Stunde	2-5 min
<b>2) Aufwärmen</b>	Lockerung, Beweglichkeit	5-10 min
<b>3) Hauptsequenz</b>	Trainingsphase – Ausdauer	30-45 min
<b>4) Abwärmen</b>	Dehnen, Entspannung	5-10 min
<b>5) Abschluss</b>	Reflexion & Ausblick	2-5 min

### 3.4 Allgemeines Untersuchungssetting

Die Untersuchung mittels CANTAB erfolgte in der Gedächtnisambulanz am Bezirksklinikum der Universität Regensburg und wurde anschließend an die diagnostische Testung im Bezug auf Einschluss- sowie Ausschlusskriterien durchgeführt. Um die Probanden nicht zu überfordern, wurden für die Versuche zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis, zur okulomotorischen Leistungsfähigkeiten sowie fMRI-Messung weitere Termine vereinbart.

Die Experimente zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis sowie zur sakkadischen Augenbewegungen fanden im okulomotorischen Labor von Prof. Mark Greenlee im Bezirksklinikum der Universität Regensburg statt. Für jeden Probanden war der experimentelle Ablauf gleich. Die Probanden wurden jeweils vom Wartebereich der Gedächtnisambulanz abgeholt und zu dem Untersuchungsort gebracht.

Am Anfang der Untersuchungssitzung bekam jede Person die Möglichkeit offene Fragen bezüglich der Studie zu klären. Weiterhin wurde von der Versuchsleiterin ein diagnostisch-psychologisches Gespräch durchgeführt, das dem Strukturierten Klinischen Interview (SKID-F; Wittchen et al., 1997) für DSM-IV (Diagnostisches und Statistisches Handbuch psychischer Störungen; *American Psychiatric Association*; Sass et al., 2003) entsprach und sich darüber hinaus auf die früher von Probanden ausgefüllten Fragebögen SCL-90 und BDI-II bezog. Erfüllte die untersuchte Person die Einschlusskriterien nicht, wurde sie an den Leiter der Gedächtnisambulanz am Bezirksklinikum der Universität Regensburg, PD Dr. Hans Klünemann, weitergeleitet, der zugleich als Neurologe und Psychiater tätig ist. Waren alle Aufnahmebedingungen erfüllt, folgte eine Farbtüchtigkeit-Untersuchung mit Hilfe von Farbtafeln nach Ishihara (The Ishihara Color Test, 1917). Falls die Person Auffälligkeiten aufgrund von Farbsehstörungen aufwies, wurde sie darüber informiert und über eine Möglichkeit des Endgesprächs hinsichtlich der bisherigen Befunde instruiert. Andernfalls fanden Experimente zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis und zur sakkadischen Augenbewegungen statt.

Zunächst erhielt jeder Proband eine verbale Instruktion zu den bevorstehenden Aufgaben. Um das Prinzip der N-Back-Paradigma besser zu veranschaulichen, wurden die Aufgaben auf einem Papierblatt skizziert und alle Fragen im Bezug darauf beantwortet. Danach folgte eine kurze Präsentation des Experimentes auf dem Computerbildschirm. Anschließend fand eine Training-Session für jeden Probanden statt, während der ebenso alle Fragen bezüglich des Arbeitsauftrags beantwortet wurden. Jeder Block des Trainings bestand aus 8 Trials der 0-Back bzw. 2-Back-Aufgabe. Nachdem der Proband mit einem Training-Block fertig war, erfolgte eine Zusammenfassung der gerade erbrachten Leistung, wobei die Anzahl der richtig erkannten Stimuli (*hits*), der falsch erkannten Stimuli (*false alarms*), sowie der korrekten Verwerfungen (*correct rejections*) angegeben wurde. Die Aufgaben wurden solange geübt, bis der Proband drei nacheinanderfolgende Blöcke bestimmter Bedingung fehlerfrei bewältigt hatte. Anschließend fand das N-Back-Experiment statt.

Als nächstes wurde der Proband eine kurze Pause angeboten, nach der eine mündliche Aufklärung zum weiteren Experiment erfolgte. Hierzu fanden zunächst eine kurze Erklärung zu der Funktionsweise des in dem Experiment eingesetzten *Video High Speed Eye-Trackers* sowie eine Präsentation der Aufgaben auf dem Computerbildschirm statt. Anschließend erfolgte eine Training-Session, bei der die Möglichkeit bestand, Fragen bezüglich der Aufgaben zu stellen. Sobald alle Unklarheiten geklärt waren, hat die Versuchsleiterin den Eye-Tracker so eingestellt, dass das jeweils rechte Auge des Probanden sich in der Mitte des kleineren Bildschirms vom Aufnahme-PC befand und die Pupille leicht zu detektieren war. Dabei sollte die Untersuchungsposition für den Probanden nicht unangenehm sein, um möglichen Kopf- und Körperbewegungen vorzubeugen. Weiterhin wurde die Bildschärfe eingestellt. Nachdem der Proband sowie alle eingesetzten Messinstrumente bereit waren, fand eine automatische Kalibrierung des Eye-Trackers statt. Dabei handelte es sich um eine Darbietung von neun nacheinander auf dem Bildschirm auftauchenden, weißen kreisförmigen Punkten (1 Grad Durchmesser). Die Aufgabe des Probanden bestand darin, zu dem Erscheinungsort der Punkte zu schauen und sie zu fixieren, ohne den Kopf zu bewegen. Während dessen wurde über die Stellung der Pupille, des Kopfes und räumliche Position des Blickziels mathematisch bestimmt. Die Kalibrierung wurde als erfolgreich abgeschlossen, wenn die auf dem Bildschirm des Aufnahme-PCs abgebildeten grünen Linien, die die Blickabweichung vom Stimulus darstellten, sich jeweils innerhalb vom weißen Punkt befanden. Andernfalls wurde die Kalibrierung wiederholt. Danach erfolgte das Augenbewegungen-Experiment. Dabei sei es angemerkt, dass im Falle eines Missverständnisses im Bezug auf die Aufgabe, was bei der Aufzeichnung von Daten leicht zum Erkennen war, folgte eine wiederholte verbale Instruktion und die eine Probemessung wurde noch einmal durchgeführt.

Für Informationen zu den technischen Parametern der Daten-Akquisition siehe Kapitel 3.3.4.

Die Messung der neuronalen Aktivität mit Hilfe des Magnetresonanztomographen fand ebenso im Bezirksklinikum der Universität Regensburg statt. Zunächst bekamen die

Probanden eine mündliche Information zum Ablauf der Messung sowie zu den möglichen Risiken, die sie bereits den Aufklärungsbögen und Einverständniserklärungen entnehmen konnten. Danach folgte eine Training-Session zu den Aufgaben, die von den Probanden während der Messung im Magnetresonanztomographen gelöst werden sollten. Dabei dauerte diese Probe so lange, bis die untersuchte Person drei nacheinander folgende Blöcke fehlerfrei bewältigte. Daraufhin wurden die Probanden auf die Messung vorbereitet, indem sie alle Mettalteile, Uhren, Schmuck etc. abgelegt haben. Anschließend erfolgte die Untersuchung mittels Magnetresonanztomographen. Detaillierte Information zur fMRI-Datenerhebung befindet sich in Kapitel 3.3.5.

Weiterhin ist zu beachten, dass im Verlauf der Untersuchungssitzung jeder Proband die Möglichkeit gegeben wurde, die Messung an jeder Stelle zu unterbrechen und die weitere Teilnahme an der Studie zu verweigern. Dabei erhielten die Probanden weiterhin einen Anspruch auf eine Besprechung der bisher erhobenen Befunde. Falls Bedarf bestand, erhielten die Untersuchten ebenso Information zu Möglichkeiten der psychologisch-psychotherapeutischen Betreuung sowie zu den in der Gedächtnisambulanz stattfindenden Sprechstunden.

### **3.5 Experimentelles Design des körperlichen Trainings**

Unter Anbetracht der Tatsache, dass Teilnahme an einem Ausdauertraining von den vielen interviewten Personen grundsätzlich als anstrengend und aufwändig wahrgenommen wurde, musste das ursprüngliche experimentelle Design aufgegeben werden. So orientierte sich die Gruppeneinteilung nicht an das geplante Randomisieren, sondern an die Bereitschaft der Personen mit a-MCI, an einer Intervention teilzunehmen. Ebenso wurde auf das anfangs angebotene Dehnung- und Lockerungs-Programm für die Kontrollgruppe verzichtet, da kein Interesse daran von der Patientenseite bestand. Demzufolge wurde der vorliegende Interventionsversuch als ein Quasi-Experiment durchgeführt, wobei die *between-groups*-Effekte zwischen den zwei Messpunkten erforscht werden sollten. Der Versuchsablauf war für jeden Probanden identisch. Die detaillierten Informationen zur Voruntersuchung sind dem 3.3.1 zu entnehmen. Die Untersuchung nach der Intervention fand ebenso im Bezirksklinikum der Universität Regensburg statt.

Dabei ist anzumerken, dass die Testung der Gruppe der am Nordic-Walking-Training partizipierenden Personen innerhalb der zwei Wochen nach Programmende erfolgte. Da sich hierbei um die Untersuchungen mit Hilfe der neuropsychologischen Testbatterie und des Magnetresonanztomographens handelte, wurden beide jeweils am gleichen Tag durchgeführt.

### **3.6 Analyse der Daten**

Als Nächstes wird auf die einzelnen Parameter der eingesetzten Untersuchungsmethoden sowie auf die gerechneten Statistiken zur Überprüfung der gestellten Hypothesen eingegangen.

#### **3.6.1 Analyse der neuropsychologischen und Verhaltensdaten**

##### *3.6.1.1 Erhobene Parameter*

###### *3.6.1.1.1 Untertests der CANTAB und WMS-R*

Wie bereits in Kapitel 3.3.3.1 erwähnt, zur Beantwortung der Fragestellung I wurden diejenigen Testverfahren der CANTAB durchgeführt, die zur Erfassung der visuell-räumlichen exekutiven Funktionen dienen, sowie die *Blockspanne* der WMS-R. Die statistische Analyse erfolgte anhand der Rohwerte beider Untersuchungsverfahren. Des Weiteren gehörten zu den Parametern der jeweils eingesetzten Untertests der CANTAB: *DMS total correct*, *SOC Problems solved in in minimum moves (all problems)*, *SRM number correct (all trials)*, *RVP A'*, *SWM between errors (n boxes)* sowie *SWM strategy* (vgl. Tabelle 3.10). Anknüpfend erfolgt eine kurze Beschreibung dieser Maße. Die genauen Angaben zu den Aufgaben der CANTAB sind Kapitel 3.3.3.1 zu entnehmen.

Der Parameter *DMS total correct* bezieht sich auf die gesamte Anzahl der korrekt von den Probanden erkannten abstrakten Muster (CANTAB, 2006a oder b). *SOC Problems*

*solved in minimum moves* gibt die Anzahl der richtig ausgeführten Durchgänge an, wobei nur die Trials berücksichtigt wurden, für die der Proband die angegebene minimale Anzahl der Züge benötigten. Somit kann anhand von diesem Wert auf die gesamte Planungsgenauigkeit geschlossen werden (Robbins et al., 1998). Als ein Maß für den SRM-Test wurde *number correct* verwendet, das dem Anteil der korrekt erkannten Orte entspricht. Für RVP-Test wurde als Parameter RVP A' in die Datenanalyse herangezogen, der als sensitiv für Einbußen im Rahmen einer AD gilt (Sahakian, Jones, Levy, Gray & Warburton, 1989). Hierbei handelt es sich um eine Einheit, die aus der Signalentdeckungstheorie stammt und die Sensitivität im Bezug auf den Zielreiz unabhängig von der Antworttendenz ermittelt (CANTAB, 2006). Für den SWM-Test wurde *SWM between errors* verwendet, das der Häufigkeit entspricht, mit der der Proband die bereits erfolgreich explorierten Rechtecke, die diskriminiert werden sollten, weiterhin zur Ausführung der Aufgabe durchsucht. Zudem wurde für den Test ebenso die Kategorie *SWM strategy* analysiert, die die Fähigkeit der Proband im Bezug auf die Anwendung der bestmöglichen Strategie zur Aufgabelösung widerspiegelt (CANTAB, 2006).

**Tabelle 3.10 Erhobene Parameter der CANTAB**

CANTAB-Untertest	Parameter
DMS	DMS <i>total correct (all delays)</i>
SOC	SOC <i>Problems solved in minimum moves (all problems)</i>
SRM	SRM <i>number correct (all trials)</i>
RVP	RVP A'
SWM	SWM <i>between errors (n boxes)</i>
	SWM <i>strategy</i>

### 3.6.1.1.2 Parameter des N-Back Paradigms

Die Parameter des N-Back-Paradigmas, die in die statistische Analyse herangezogen wurden sind in der Tabelle 3.11 zusammengestellt.

**Tabelle 3.11 Parameter des N-Back-Paradigms**

Aufgabe	Parameter
<b>0-Back-Paradigm</b>	
	Genauigkeit ( <i>accuracy rate</i> )
<b>2-Back-Paradigm</b>	Reaktionszeit
	Genauigkeit ( <i>accuracy rate</i> )
	Reaktionszeit

Als abhängige Variable in dem Experiment zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis wurden die Genauigkeit der erbrachten Leistungen bezüglich des N-Back-Paradigma sowie die für die richtige Bewältigung der Aufgaben benötigte Zeit erfasst. Die Genauigkeit der Aufgabenlösung (*accuracy rate*) wurde als Anteil korrekten Antworten an der Gesamtanzahl der präsentierten Stimuli definiert. Als Maß für die zur richtigen Aufgabenlösung benötigte Zeit wurde die Reaktionszeit (RT) gemessen. Dementsprechend ist sie als das Zeitintervall zwischen der Präsentation des Stimulus und der darauffolgenden Reaktion zu verstehen. Dabei ist zu beachten, dass nur korrekte Antworten in die Berechnung der Reaktionszeit herangezogen wurden.

Für beide Parameter wurden Mittelwerte über die Probanden in den einzelnen Gruppen berechnet.



Darüber hinaus wurde in der statistischen Auswertung der N-Back-Daten der Zusammenhang der zwei abhängigen Variablen analysiert, der sich auf die zur korrekten Aufgabelösung jeweils gewählte Strategie bezieht. Dieses Verhältnis hat ihren Ursprung in Untersuchungen zum *Speed-Accuracy-Trade-Off*, das als die Wechselwirkung von Schnelligkeit und Fehlerzahl zu interpretieren ist (vgl. Schouten, 1967; Wickelgren et al., 1977; Beilock et al., 2008). Hierbei wird davon ausgegangen, dass je schneller eine Reaktion ist, desto höher steigt die Wahrscheinlichkeit, einen Fehler zu begehen. Das Heranziehen dieses Zusammenhangs dient der leichteren Interpretation der Ergebnisse, insbesondere wenn in den Daten nach deskriptiver Betrachtung ein *Speed-Accuracy-Trade-Off* zu erwarten ist.

#### 3.6.1.1.3 Parameter des Augenbewegungsparadigmas

Zu den analysierten Hauptparametern des Augenbewegungsparadigma gehörten die Genauigkeit des erreichten Leistungsniveaus sowie die zur Reaktionsausführung benötigte Zeit, um die Reaktion auszuführen. Ergänzend wurden in die statistische Auswertung zusätzliche Charakteristika herangezogen, die spezifisch für jedes Paradigma bestimmt wurden (vgl. Tabelle 3.12).

**Tabelle 3.12 Parameter des Augenbewegungsparadigmas**

Aufgabe	Parameter
<b>Pro-Sakkaden-Paradigma</b>	
	Genauigkeit ( <i>accuracy</i> PRO)
	Latenz (SRT)
	Unterlassene Pro-Sakkaden ( <i>omissions</i> )

Fortsetzung auf der nächsten Seite

<b>Anti-Sakkaden-Paradigma</b>	Genauigkeit ( <i>accuracy ANTI</i> )
	Latenz (ANTI-RT)
	Unterlassene Anti-Sakkaden ( <i>omissions</i> )
	Sakkaden in falsche Richtung ( <i>direction errors</i> )
	Korrigierte Anti-Sakkaden ( <i>corrected</i> )

Dementsprechend wurde die Genauigkeit der Reaktionen im Pro-Sakkaden-Paradigma als Anteil der korrekten Pro-Sakkaden an der Anzahl aller dargebotenen Stimuli (*accuracy rate PRO*) erfasst. Die korrekten Sakkaden sind hierbei als diejenigen Augenbewegungen zu verstehen, die zum Zielreiz unmittelbar nach dem Erlöschen des Fixationskreuzes und Erscheinen des Targets ausgeführt wurden. Die Latenz (SRT) ist definiert als Maß für die benötigte Zeitspanne zwischen dem Auftreten des Reizes und dem Ausführen einer korrekten Reaktion. Zudem wurden aus der Auswertung diejenigen sakkadischen Augenbewegungen ausgeschlossen, die eine Latenz von weniger als 100 Millisekunden hatten, da sie als antizipierte Antworten galten. Außerdem wurde in der Analyse die Anzahl der Fehler (unterlassene Pro-Sakkaden) sowie die räumliche Sakkadengenauigkeit (*direction errors*) berücksichtigt, gemessen als Abweichung der Blickposition von dem Erscheinungsort des Reizes.

Da in dem Anti-Sakkaden-Paradigma die Aufgabe des Probanden darin bestand, die reflexive Antwort zu dem präsentierten Stimulus zu unterdrücken und so schnell wie möglich in die entgegengesetzte Richtung zu schauen, ist die Genauigkeit erbrachter Leistungen als der Anteil der Sakkaden weg vom Zielreiz an der Gesamtzahl der dargebotenen Stimuli (*accuracy rate ANTI*) zu verstehen. Die Augenbewegungen, die nicht unterdrückt und anfangs als Pro-Sakkaden ausgeführt und sogleich verbessert wurden,

zählen als korrigierte Anti-Sakkaden und wurden separat erfasst. Zudem ist der Anteil der falschen und zugleich nicht ausgebesserten Antworten als *direction errors* zu klassifizieren. Die Reaktionszeit (Anti-RT) errechnet sich, ähnlich wie in dem Pro-Sakkaden-Paradigma, aus dem Unterschied zwischen dem Zeitpunkt der Reaktion und der Darbietungszeit des Stimulus. Auch hier ist zu beachten, dass nur korrekte Antworten in die Berechnung der Latenzen herangezogen wurden, wobei Augenbewegungen mit einer SRTunterhalb von 100 ms als antizipierte Antworten zählten.

Hierbei wurde ebenso die Wechselwirkung der Schnelligkeit und Fehlerzahl (vgl. Kapitel 3.5.1.1.2) berücksichtigt.

#### 3.6.1.2 Statistische Datenanalyse

Im Rahmen der Überprüfung der in Kapitel 2 dargestellten Fragestellung im Bezug auf visuell-räumliche exekutive Funktionen, Perzeption visueller Informationen und visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses wurden jeweils statistische Analysen zwischen drei Stichproben durchgeführt. So ergaben sich jeweils folgende Gruppenvergleiche: (A) Junge Gesunde Personen versus Ältere Gesunde Probanden, (B) Ältere Gesunde Probanden versus a-MCI-Patienten (C) Ältere Gesunde Probanden mit ApoE4-neg-Allel versus Ältere Gesunde Probanden mit ApoE4-pos-Allel (D) a-MCI-Personen mit ApoE4-neg-Allel versus a-MCI-Personen mit ApoE4-pos-Allel.

Da es auf die Bestimmung des Gen-Status in der Stichprobe KONjung aus ethischen Gründen verzichtet wurde, wurde kein Vergleich der Leistung abhängig von ApoE-Allel-Vorkommen durchgeführt. Aufgrund der vorhandenen inhaltlichen Vergleichbarkeit der Gruppen wurde keine ANOVA für alle Gruppen gerechnet.

Es kamen folgende interferenzstatistische Verfahren zur Anwendung: (1) Student's t-Test bei Gültigkeit der Normalverteilungsannahme<sup>25</sup>, (2) Mann-Whitney-U-Test beim Vergleich der KONjung, KONalt, MCI, MCI\_E3 und MCI\_E4 bei Verletzung der Normalverteilungsannahme, (3)  $\chi^2$ -Verfahren für die Prüfung auf Unterschiede zwischen Merkmalen mit nominalem Skalenniveau, (4) non-parametrische Kovarianzanalyse (Brunner & Bathke, 2002; Langer, 1998) mit der Ausbildungsdauer als Kovariate für den Vergleich KONalt\_E3 versus KONalt\_E4 in CANTAB, (5) non-parametrische Spearman Korrelation um die Wechselwirkung der erbrachten Leistungen und der Reaktionszeiten im N-Back-Paradigma sowie Aufgaben zur Augenbewegungen zu erfassen. Darüber hinaus wurde der  $\alpha$ -Fehler anhand der Bonferroni-Holm-Prozedur wo angebracht korrigiert (Holm, 1979). Als Signifikanzniveau wurde  $p < .05$  oder  $p < .01$  (zweiseitig) gewählt.

Die Analyse der erhobenen Daten zur exekutiven Funktionen, zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis sowie visueller Perzeption und Inhibition erfolgte mit Hilfe von dem Statistik-Programmpaket SPSS 18.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*, SPSS Inc., Chicago, USA). Zudem wurde für die Auswertung der nonparametrischen Kovarianzanalyse auf das Programm SAS 9.2 (*SAS Institute Inc.*, Cary, NC, USA) zugegriffen.

### **3.6.2 Analyse der Bildgebungsdaten**

Die fMRI-Daten wurden unter Verwendung von SPM8 vorverarbeitet und analysiert (vgl. Kapitel 3.3.2.3). Dementsprechend erfolgte zunächst eine zeitliche Anpassung (*slice timing*) und Bewegungskorrektur der funktionellen Bilder. Danach wurde die ana-

---

<sup>25</sup> Zur Verteilungsanalyse wurde mit Hilfe von einem Histogramm die empirische Dichte geplottet. Diese wurde dann mit der theoretischen Dichte verglichen, um die Verteilungshypothese zu prüfen.

tomische T1-Aufnahme auf das gemittelte Bild der funktionellen Aktivierung („mean“) koregistriert. Anschließend wurde die T1-Aufnahme mit der VBM8-Toolbox segmentiert und normalisiert (Friston et al. 1995). Mit den in diesem Schritt erzeugten Normalisierungsparametern wurden die funktionellen Bilder an das MNI-Template angepasst. Zudem erfolgte danach eine Glättung der normalisierten funktionellen Bilder mit einem isotropen Gauß-Kernel von 8 mm. Die so vorverarbeiteten fMRI-Daten wurden auf Einzelfallebene mit Hilfe des Allgemeinen Linearen Modells statistisch ausgewertet (Friston et al. 1995). Zu diesem Zweck wurden die zu jeder Bedingung gehörenden Regressoren in einem Blockdesign als Boxcar-Funktion für jede Person separat modelliert. Hierzu erfolgte außerdem eine Beseitigung der langsamen Signaldrifts mittels eines Hochpassfilters (aufgrund der unterschiedlichen Blocklängen / -designs in Sakkaden-Paradigma Cut Off: 128 s, und in N-Back-Paradigma Cut Off: 192 s). Als Regressoren wurden die Kopfbewegungsparameter mit aufgenommen. Nachdem die Modelle unter Einbeziehung von *Restricted Maximum Likelihood* (ReML) geschätzt wurden, fand die Spezifizierung der Kontraste auf Einzelfallebene sowie für Gruppenvergleiche statt.

Im Hinblick auf die Durchführung einer fMRI-Untersuchung an älteren Probanden, muss betont werden, dass das durch Altern und neurodegenerative Erkrankungen veränderte zerebrale Gefäßsystem sowie altersbedingte Veränderungen in der komplexen neurochemischen Funktionsweise der neuronalen Aktivierung die gemessene BOLD-Antwort auf die präsentierten Reize beeinflussen können. Vor allem ist der Ruhezustand des für das experimentelle Paradigma wichtigen Hirnareals genauso von großer Bedeutung, wie seine Aktivierung. Da die fMRI-Technik indirekt auf die neuronale Aktivität schließen lässt, in dem sie auf die Eigenschaften des zerebralen Blutflusses zugreift, müssen daher die möglichen Unterschiede in dem den Ruhezustand widerspiegelnden BOLD-Signal zwischen den untersuchten Populationen berücksichtigt werden (D'Esposito et al., 2003). Als ein Beispiel könnte in dieser Hinsicht ein Vergleich der neuronalen Aktivierung zwischen den Stichproben nicht im Bezug auf eine, sondern als eine Subtraktion zweier kognitiven Aufgaben voneinander durchgeführt werden (D'Esposito et al., 1999; D'Esposito et al., 2003). Aus diesem Grunde wurde in der vor-

liegenden Arbeit bei der Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses auf die Vergleiche der Aufgaben mit den Ruhezuständen (impliziter Baseline) verzichtet. So lag das Subtraktions-Prinzip von zwei kognitiven Zustände (2-Back > 0-Back) der Bildung von Kontraste innerhalb der Gruppen (*within groups* - Kontraste) zugrunde. Dementsprechend beziehen sich die Gruppenvergleiche (*between groups* – Kontraste) auf den Unterschied in der kortikalen Aktivierung, die während der 2-Back-Aufgabe relativ zu der 0-Back-Aufgabe in jeder der Gruppen auftrat. Eine Übersicht der gebildeten Kontraste liefert Tabelle 3.13

**Tabelle 3.13 Überblick über die berechneten SPM-Kontraste für N-Back-Paradigma.**

Kontraste	
<b>Within Groups</b>	2-Back > 0-Back   KONjung
	2-Back > 0-Back   KONalt
	2-Back > 0-Back   MCI
	2-Back > 0-Back   KON_E3
	2-Back > 0-Back   KON_E4
	2-Back > 0-Back   MCI_E3
	2-Back > 0-Back   MCI_E4
	2-Back > 0-Back   High-Performance-MCI
	2-Back > 0-Back   Low-Performance-MCI
<b>Between Groups</b>	(2-Back > 0-Back   KONjung) > (2-Back > 0-Back   KONalt)
	(2-Back > 0-Back   KONalt) > (2-Back > 0-Back   KONjung)
	(2-Back > 0-Back   KONalt) > (2-Back > 0-Back   MCI)
	(2-Back > 0-Back   MCI) > (2-Back > 0-Back   KONalt)
	(2-Back > 0-Back   KON_E3) > (2-Back > 0-Back   KON_E4)
	(2-Back > 0-Back   KON_E4) > (2-Back > 0-Back   KON_E3)

Fortsetzung auf der nächsten Seite

	$(2\text{-Back} > 0\text{-Back} \mid \text{MCI\_E3}) > (2\text{-Back} > 0\text{-Back} \mid \text{MCI\_E4})$
	$(2\text{-Back} > 0\text{-Back} \mid \text{MCI\_E4}) > (2\text{-Back} > 0\text{-Back} \mid \text{MCI\_E3})$
	$(2\text{-Back} > 0\text{-Back} \mid \text{Healthy}) > (2\text{-Back} > 0\text{-Back} \mid \text{MCI\_high performers})$
	$(2\text{-Back} > 0\text{-Back} \mid \text{Healthy}) > (2\text{-Back} > 0\text{-Back} \mid \text{MCI\_low performers})$

Anmerkungen: KONjung = gesunde junge Probanden, KONalt = gesunde ältere Probanden, KON\_E3 = gesunde ältere Probanden mit ApoE4-neg-Allel, KON\_E4 = gesunde ältere Probanden mit ApoE4-pos-Allel, MCI\_E3 = MCI-Patienten mit ApoE4-neg-Allel, MCI\_E4 = MCI-Patienten mit ApoE4-pos-Allel.

Zur Erfassung der neuronalen Korrelate der Inhibition wurden für jede Gruppe zunächst die *first-order*-Kontraste (Pro-Sakkaden > Fixation und Anti-Sakkaden > Fixation) und dann *second-order*-Kontraste (Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden und Pro-Sakkaden > Anti-Sakkaden) gebildet und analysiert (vgl. Tabelle 3.14).

**Tabelle 3.14 Überblick über die berechneten SPM-Kontraste für Augenbewegungspadigma.**

Kontraste	
First Order	
	Pro-Sakkaden > Fixation   KONjung
	Anti-Sakkaden > Fixation   KONjung
	Pro-Sakkaden > Fixation   KONalt
	Anti-Sakkaden > Fixation   KONalt
	Pro-Sakkaden > Fixation   MCI
	Anti-Sakkaden > Fixation   MCI
	$(\text{Pro-Sakkaden} > \text{Fixation} \mid \text{KONjung}) > (\text{Pro-Sakkaden} > \text{Fixation} \mid \text{KONalt})$
	$(\text{Anti-Sakkaden} > \text{Fixation} \mid \text{KONjung}) > (\text{Anti-Sakkaden} > \text{Fixation} \mid \text{KONalt})$

Fortsetzung auf der nächsten Seite

<b>Second Order</b>	(Pro-Sakkaden > Fixation   KONalt) > (Pro-Sakkaden > Fixation  MCI)
	(Anti-Sakkaden > Fixation   KONalt) > (Anti-Sakkaden > Fixation  MCI)
	Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden   KONjung
	Pro-Sakkaden > Anti-Sakkaden   KONjung
	Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden   KONalt
	Pro-Sakkaden > Anti-Sakkaden   KONalt
	Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden   MCI
	Pro-Sakkaden > Anti-Sakkaden   MCI
	(Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden   KONjung) > (Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden   KONalt)
	(Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden   KONalt) > (Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden   KONjung)
	(Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden   KONalt) > (Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden   MCI)
	(Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden   MCI) > (Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden   KONalt)

*Anmerkungen:* KONjung = gesunde junge Probanden, KONalt = gesunde ältere Probanden, KON\_E3 = gesunde ältere Probanden mit ApoE4-neg-Allel, KON\_E4 = gesunde ältere Probanden mit ApoE4-pos-Allel, MCI\_E3 = MCI-Patienten mit ApoE4-neg-Allel, MCI\_E4 = MCI-Patienten mit ApoE4-pos-Allel.

In einer *Random-Effects*-Gruppen-Analyse wurden im Bezug auf spezifizierte Vergleiche innerhalb den Gruppen (vgl. *within groups*-Kontraste) einseitiger T-Tests durchgeführt, um aktivierte Voxel zu identifizieren. Dabei galten diejenigen Voxel als aktiv, die bei einer statistischen Schwelle von  $p < .05$  (FWE korrigiert für multiple Vergleiche) und die eine Clustergröße von 20 Voxeln nicht unterschritten ( $k = 20$ ) signifikante Er-



gebnisse zeigten. Die Analyse auf der Between-Group-Ebene erfolgte mittels ANOVA. Für die Gruppenvergleiche wurde ein t-Wert von 5,17 festgelegt. Weiterhin galten auf der Clusterebene diejenigen Cluster als aktiv, die einen (unkorrigierten) p-Wert von 0.001 nicht überschritten.

Zudem wurde eine *Regions-of-Interest* Analyse (ROI) unter Zuhilfenahme von SPM-Toolbox MarsBar im Hinblick auf Regionen berechnet, die mit Arbeitsgedächtnis bzw. Augenbewegungen assoziiert werden. Hierzu erfolgte eine Mittelung der Zeitverläufe von der BOLD-Antwort aller Voxel in einer ROI (Poldrack, 2007). Für diese Analyse wurden ROIs hypothesengeleitet sowohl strukturell als auch funktionell definiert. Die genauen Angaben wurden jeweils bei den dargestellten Analysen angegeben.

Zur gewebe selektiven Quantifizierung lokaler hirnmorphologischer Differenzen wurde in SPM8 implementierten VBM8 Toolbox (Christian Gaser, Universität Jena, Institut für Psychiatrie) verwendet. Für diese Analyse wurden die strukturellen Aufnahmen segmentiert, normalisiert sowie mit einem isotropen Gaußschen Kernel von 8mm geglättet. Als signifikant galten diejenigen Voxel, die p-Wert von 0,05 (FWE korrigiert) unterschritten. Es wurden nur Cluster zugelassen, die eine Größe von 100 Voxeln nicht unterschritten ( $k = 100$ ).

Für die Bestimmung der Brodmannareale wurde die in SPM8 implementierte Toolbox WFU-Pickatlas (Lancaster, Summerlin, Rainey, Freitas & Fox, 1997; Lancaster et al., 2000; Maldjian et al., 2003) benutzt. Die anatomische Klassifizierung der aktiven Voxel erfolgte mittels des im WFU-Pickatlas implementierten anatomischen Atlas AAL (*Anatomical Automatic Labeling*; Tzourio-Mayoyer, Landeau, Papathanassiou, Crivello, Etard & Delcroix, 2002). Die strukturell veränderten Gehirnnareale wurden ebenso mit Hilfe von AAL Atlas klassifiziert.

Zur visuellen Darstellung der Ergebnisse wurde ein in SPM8 implementiertes normalisiertes T1 Gehirn herangezogen. Außerdem wurde die Software MRICron (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron/>) verwendet. Außerdem wurde die Software Caret (van Essen, Dickson, Harwell, Hanlon, Anderson et al., 2001) mit den dazugehörigen Atlanten PALS– B12 (van Essen, 2005) verwendet.

### **3.6.3 Analyse der Trainingsdaten**

Da das Zufallsprinzip aus den nicht beeinflussbaren Gründen durchbrochen wurde, ließen sich die Daten nicht nach dem *Intention-to-Treat*-Prinzip auswerten. Daher wurde eine *As-treated*-Analyse durchgeführt, die gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung erfolgt, unabhängig davon wie die Gruppenzuweisung zu Beginn der Intervention aussah. Die Analyse dieser Art ermöglicht die Erfassung von unerwünschten Nebenwirkungen einer Behandlung, bringt mit sich jedoch die Gefahr von statistischer Verzerrung (systematischem Fehler) der Ergebnisse (Chêne et al., 1998).

In die Auswertung wurden dieselben CANTAB-Untertests herangezogen, die im Kapitel 3.5.1.1.1 zu sehen sind. Die Informationen im Bezug auf die Parameter des Paradigma zu visuell-räumlichem Arbeitsgedächtnis befinden sich im Kapitel 3.5.1.1.2. Zur Analyse der physiologischen Auswirkungen des Trainings wurde die maximale Sauerstoffaufnahme pro kg ( $VO_2\text{max/kg}$ ) verwendet (Muster et al., 2006). Die genaue Vorgehensweise der Analyse von fMRI-Daten wurde bereits im Kapitel 3.5.2 beschrieben.

#### **3.6.3.1 Statistische Auswertung der Trainingsdaten**

Die Resultate der Untersuchung zur exekutiven Funktionen sowie Verhaltensdaten der fMRI-Messung wurden mit Zuhilfenahme von SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ausgewertet. Dabei wurden die Differenzen im Bezug auf die trainingsbezogene Veränderungen gebildet (Leistungen nach dem Training – Leistungen vor dem Training) und mittels Mann-Whitney-Test statistisch geprüft.

Die fMRI-Daten wurden mit Hilfe von SPM 8 ausgewertet (vgl. 3.5.2).

Die Analyse auf der Between-Group-Ebene erfolgte mittels 2x2 ANOVA. Für die Gruppenvergleiche wurde ein t-Wert von 3,25 festgelegt. Weiterhin galten auf der Clusterebene diejenigen Cluster als aktiv, die einen (korrigierten) p-Wert von 0.05 unterschritten.

Die *Regions of Interest*<sup>26</sup> (ROIs) wurden mittels SPM-Toolbox MarsBar analysiert. Dabei handelte es sich um die strukturell definierten Gehirnareale, die mit arbeitsgedächtnisbezogenen Prozessen assoziiert sind und in der Literatur bereits berichtet wurden (Diwadkar et al., 2000; Jansma et al., 2000; Postle et al., 2000; Collette et al., 2002; Collette et al., 2005; Owen et al., 2005; Molteni et al., 2008; Koenigs et al., 2009; Nyberg et al., 2009). Hierzu erfolgte eine Mittelung der Zeitverläufe von der BOLD-Antwort aller Voxel in einer ROI, für alle ROIs separat berechnet (Brett, Anton, Valabegue & Poline et al., 2002). Anschließend wurden die Differenzen (*% Signal Change* nach der Intervention - *% Signal Change* vor der Intervention) gebildet und mittels Mann-Whitney-U-Test ( $\alpha < 0.05$ ) analysiert. Weiterhin erfolgte eine konservative Bonferroni-Korrektur für multiple Testvergleiche.

Im Bezug auf einen möglichen Einfluss des Nordic-Walking-Training wurde hierzu ebenso eine Quantifizierung lokaler hirnmorphologischer Differenzen (VBM, vgl. Kapitel 3.3.2.5) mit Zuhilfenahme von dem in SPM8 implementierten VBM8 Toolbox (Christian Gaser, Universität Jena, Institut für Psychiatrie) durchgeführt. Als signifikant galten diejenigen Voxel, die p-Wert von 0.05 auf Clusterebene unterschritten.

Für die Bestimmung der Brodmannareale wurde die in SPM8 implementierte Toolbox WFU-Pickatlas (Lancaster, Summerlin, Rainey, Freitas & Fox, 1997; Lancaster et al., 2000; Maldjian et al., 2003) benutzt. Die anatomische Klassifizierung der aktiven Voxel erfolgte mittels des im WFU-Pickatlas implementierten anatomischen Atlas AAL

---

<sup>26</sup> Siehe 3.3.2.4.4

(*Anatomical Automatic Labeling*; Tzourio–Mayoyer, Landeau, Papathanassiou, Crivello, Etard & Delcroix, 2002). Die strukturell veränderten Gehirnareale wurden ebenso mit Hilfe von AAL Atlas klassifiziert.

Zur visuellen Darstellung der Ergebnisse wurde ein in SPM8 implementiertes normalisiertes T1 Gehirn herangezogen. Außerdem wurde die Software MRICron (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron/>) verwendet.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Ergebnisse der CANTAB und WMS-R**

#### ***4.1.1 Vergleich der Kontrollgruppen***

Zur Erfassung der alterungsbedingten Unterschiede hinsichtlich der visuell-räumlichen exekutiven Funktionen im Allgemeinen wurde die Leistung in der CANTAB sowie in der Blockspanne der Gruppe junger gesunden (KONjung) mit der Gruppe der älteren gesunden (KONalt) Probanden verglichen. Die erzielten Ergebnisse sind in der Tabelle 4.2 zu sehen.

**Tabelle 4.1 Vergleich der Leistung der Gruppen KONjung und KONalt in CANTAB und Blockspanne.**

Parameter	KONjung	KONalt	Z	p
<b>DMS: total correct</b>	37.89 (1.61)	35.04 (2.97)	-3.35	.001*
<b>SOC: minimum moves</b>	10.68 (1.29)	8.75 (1.60)	-3.62	<.001*
<b>SRM: number correct</b>	18.00 (1.67)	16.50 (1.67)	-2.56	.010*
<b>SWM: between errors</b>	8.42 (10.81)	30.08 (20.64)	-3.68	<.001**
<b>SWM: strategy</b>	26.00 (6.05)	32.83 (7.01)	-3.25	.001**
<b>RVP: A'</b>	.94 (.03)	.90 (.05)	-2.75	.005*
<b>Blockspanne: vorwärts</b>	9.11 (2.28)	8.00 (1.75)	-1.79	.076
<b>Blockspanne: rückwärts</b>	9.05 (1.35)	7.88 (1.70)	-2.44	.014**

*Anmerkungen.* Für jeden Parameter wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen (in Klammer) der einzelnen Gruppen, die Prüfgröße Z (zweiseitig) angegeben. Bei SWM: strategy bedeuten niedrigere Werte ein besseres Ergebnis. Signifikanzangaben anhand von Mann-Whitney Tests.  $RTE = P(KONalt) < P(KONjung)$ . Die Bonferroni-Holm Korrektur wurde für die beiden Parameter des SWM und der Blockspanne durchgeführt. Abkürzungen: DMS = Delayed Matching to Sample, SOC = Stockings of Cambridge, SRM = Spatial Recognition Memory, SWM = Spatial Working Memory, RVP = Rapid Visual Processing.

\*)  $p < .05$ , \*\*)  $p < .05$  (nach Bonferroni-Holm Korrektur).

Die in der Tabelle 4.2 präsentierten Resultate weisen darauf hin, dass die jungen gesunden Probanden bessere Leistung im Hinblick auf die Anzahl der korrekten Antworten in SRM und DMS erbrachten. Demnach konnten sie im Vergleich mit der ältere, gesunden Gruppe mehr abstrakte Muster erkennen und sich an mehr richtige Erscheinungspositionen eines Rechtecks erinnern. Darüber hinaus waren die jungen Gesunden verglichen zu älteren Gesunden im Stande, mehr Durchgänge mit Mindestanzahl der Züge im

SOC-Test auszuführen. Auch die erbrachte Leistung hinsichtlich SWM war als zugunsten der jungen Probanden. So haben sie häufiger die bestmögliche Strategie zur Lösung der Aufgabe verwendet und dabei weniger Fehler gemacht. Desweiteren war die jüngere Gruppe besser in der Erkennung richtiger Zahlenfolgen im RVP. Zudem erzielten junge Probanden in der „Blockspanne: rückwärts“ bessere Ergebnisse. Die Resultate in der „Blockspanne: vorwärts“ waren dagegen in beiden Gruppen vergleichbar.

#### 4.1.2 Vergleich der Gruppen a-MCI und gesunden älteren Personen

Im Hinblick auf den Einfluss des pathologischen Alterns auf die visuell-räumlichen exekutiven Funktionen wurden die erzielten Ergebnisse der CANTAB sowie der Blockspanne von Personen mit a-MCI den von älteren gesunden Probanden gegenübergestellt. Die genauen Informationen zu diesem Vergleich liefert die *Tabelle 4.2*.

***Tabelle 4.2 Vergleich der Leistung der Gruppen MCI und KONalt in CANTAB und Blockspanne***

Parameter	MCI	KONalt	Z	p
<b>DMS: total correct</b>	33.28 (3.10)	35.04 (2.97)	-2.18	.029*
<b>SOC: minimum moves</b>	7.44 (2.00)	8.75 (1.60)	-2.76	.005*
<b>SRM: number correct</b>	15.92 (2.01)	16.50 (1.67)	-1.02	.311
<b>SWM: between errors</b>	43.47 (16.92)	30.08 (20.64)	-2.42	.015**

Fortsetzung auf der nächsten Seite

<b>SWM: strategy</b>	36.63 (3.44)	32.83 (7.01)	-2.01	.044**
<b>RVP: A'</b>	.86 (.05)	.90 (.05)	-2.60	.009*
<b>Blockspanne: vorwärts</b>	7.46 (1.82)	8.00 (1.75)	-1.10	.275
<b>Blockspanne: rückwärts</b>	6.82 (1.43)	7.88 (1.70)	-2.45	.014**

*Anmerkungen.* Für jeden Parameter wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen (in Klammer) der einzelnen Gruppen, die Prüfgröße Z (zweiseitig) angegeben. Die Bonferroni-Holm Korrektur wurde für die beiden Parameter des SWM und der Blockspanne durchgeführt. Abkürzungen: MCI = Patienten mit a-MCI, KONalt = gesunde ältere Personen, DMS = Delayed Matching to Sample, SOC = Stockings of Cambridge, SRM = Spatial Recognition Memory, SWM = Spatial Working Memory, RVP = Rapid Visual Processing.

\*)  $p < .05$ , \*\*)  $p < .05$  (nach Bonferroni-Holm Korrektur).

Die Kontrollgruppe zeigte weniger begangene Fehler im DMS verglichen mit der a-MCI-Stichprobe. Dementsprechend konnten sich die gesunden Probanden an mehr abstrakte Muster erinnern. Desweiteren schniedete die Kontrollgruppe in SOC signifikant besser. Zudem waren die Patienten mit a-MCI in beiden *SWM* Parametern schlechter als die Kontrollgruppe. Signifikante Unterschiede traten ebenso in der *Blockspanne: rückwärts* auf, wo die MCI-Gruppe sich an weniger Folgen erinnern konnte. Die Kontrollpersonen erzielten außerdem signifikant bessere Leistung im RVP. Keine signifikanten Unterschiede bestanden in den Tests *SRM* und der *Blockspanne: vorwärts*.

### 4.1.3 Vergleich Gruppen klassifizierten im Bezug auf den Gen-Status

#### 4.1.3.1 Ergebnisse in den Untergruppen von Kontrollpersonen

Das Ausbildungsniveau zwischen den älteren gesunden Probanden erwies sich unter Berücksichtigung des Allel-Status als signifikant unterschiedlich. Aus diesem Grunde wurden die Ergebnisse in CANTAB und der Blockspanne unter Einbezug der Ausbildungsdauer als Kovariate mit einer non-parametrischen Kovarianzanalyse ausgewertet (Bathke et al., 2008). Die detaillierten Angaben zur Resultate der statistischen Auswertung sind aus der Tabelle 4.3 zu ersehen.

**Tabelle 4.3 Vergleich der Leistung der Gruppen KONalt\_E3 und KONalt\_E4 in CANTAB und Blockspanne**

Parameter	Einfluss Kovariate <sup>a</sup>		Gruppenvergleich <sup>b</sup>		
	N	p	$\chi^2$	df	p
<b>DMS: total correct</b>	0.71	.476	0.01	1	.933
<b>SOC: minimum moves</b>	0.89	.376	2.78	1	.095
<b>SRM: number correct</b>	-0.28	.781	0.07	1	.790
<b>SWM: between errors</b>	-1.83	.068	2.76	1	.097
<b>SWM: strategy</b>	-1.33	.182	0.22	1	.642
<b>RVP: A´</b>	1.22	.222	0.03	1	.872
<b>Blockspanne: vorwärts</b>	1.09	.138	1.01	1	.314
<b>Blockspanne: rückwärts</b>	2.04	.042*	4.00	1	.046*

*Anmerkungen.* Für jeden Parameter wurde der Einfluss der Kovariate Ausbildung und das Ergebnis der non-parametrischen Kovarianzanalyse angegeben (Brunner & Bathke, 2002; Langer, 1998) dargestellt. Abkürzungen: DMS = Delayed Matching to Sample; SOC = Stockings of Cambridge; SRM: Spatial Recognition Memory; SWM = Spatial Working Memory; RVP = Rapid Visual Processing.



- a) Prüfgröße  $v$  asymptotisch standardnormalverteilt. p-value: zweiseitig.  
b) Prüfgröße  $\chi^2$ . p-value: zweiseitig. \*)  $p < .05$ .

Ein signifikanter Unterschied in der erzielten Leistung zwischen den Untergruppen KONalt\_E3 und KONalt\_E4 bestand lediglich in der „Blockspanne: rückwärts“. Die Gruppe mit vorhandenem ApoE4-pos-Allel verfügte über geringere Fähigkeiten, sich an die angezeigten Steine zu erinnern. Dabei ist zu vermerken, dass diese Differenz nur ohne Berücksichtigung der  $\alpha$ -Fehler Korrektur vorhanden war. Die beiden Stichproben wiesen ansonsten keine Unterschiede auf.

#### 4.1.3.2 Ergebnisse in den Untergruppen von Personen mit a-MCI

Um den Einfluss des Gen-Status auf die kognitiven Leistungen der a-MCI-Patienten zu erfassen, erfolgte ein Vergleich zwischen den Untergruppen MCI\_E3 und MCI\_E4. Die Tabelle 4.4 fasst die Resultate der statistischen Analyse zusammen.

**Tabelle 4.4 Vergleich der Leistung der Gruppen MCI\_E3 und MCI\_E4 in CANTAB und Blockspanne**

Parameter	MCI_E3	MCI_E4	Prüfgröße	p	Effekte
<b>DMS: total correct</b> <sup>a)</sup>	34.88 (2.19)	32.00 (3.18)	3.06	.004*	1.05
<b>SOC: minimum moves</b> <sup>a)</sup>	7.50 (1.93)	7.37 (2.20)	0.19	.853	0.06
<b>SRM: number correct</b> <sup>a)</sup>	16.81 (1.52)	15.74 (1.97)	1.79	.084	0.61
<b>SWM: between errors</b> <sup>a)</sup>	39.06 (14.80)	45.26 (18.11)	-1.10	.281	0.37

Fortsetzung auf der nächsten Seite

<b>SWM: strategy<sup>a)</sup></b>	36.00 (3.54)	37.05 (3.37)	-0.90	.375	0.30
<b>RVP: A<sup>a)</sup></b>	.88 (.04)	.86 (.06)	0.91	.368	0.39
<b>Blockspanne: vorwärts<sup>b)</sup></b>	7.69 (1.70)	7.26 (1.97)	-0.86	.400	.15
<b>Blockspanne: rückwärts<sup>a)</sup></b>	6.94 (1.39)	6.79 (1.62)	0.29	.756	0.10

*Anmerkungen.* Für jeden Parameter wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen (in Klammer) der einzelnen Gruppen, die Prüfgröße Z, der p-value (zweiseitig) sowie die Effektgröße  $\phi$  bzw d angegeben.

Bei SWM: strategy bedeuten niedrigere Werte ein besseres Ergebnis.

<sup>a)</sup> Signifikanzangaben basierend auf t-Tests mit 33 Freiheitsgraden.

<sup>b)</sup> Signifikanzangaben anhand von Mann-Whitney Tests.

Abkürzungen: MCI\_E4 = a-MCI-Patienten mit ApoE4-pos-Allel, MCI\_E3= a-MCI-Patienten mit ApoE4-neg-Allel, DMS = Delayed Matching to Sample, SOC = Stockings of Cambridge, SRM = Spatial Recognition Memory, SWM = Spatial Working Memory, RVP = Rapid Visual Processing.

\*)  $p < .05$ .

Beim Vergleich von ApoE 3 und 4 Genotypen bei den a-MCI Probanden ApoE4-pos zeigten sich lediglich im DMS-Test signifikante Unterschiede. Demnach schneidet die MCI\_E4 Untergruppe bei der Erinnerung abstrakter Muster schlechter ab.

#### **4.1.4 Zusammenfassung der Ergebnisse der CANTAB-Testung**

Unter Zuhilfenahme der neuropsychologischen Testbatterie CANTAB wurden visuell-räumliche Aspekte von exekutiven Leistungsfähigkeiten der Patienten mit a-MCI untersucht. Dabei wurde der Einfluss von Genotyp-Status auf die Kognition berücksichtigt. Darüber hinaus wurden die mit dem als normal bezeichneten Altern verbundenen Ein-

bußen exekutiver Funktionen erfasst. Anschließend folgt eine Zusammenstellung der unternommenen Analysen, wobei als Erstes die Resultate des Vergleichs zwischen den beiden gesunden Gruppen dargestellt werden.

Die vorliegende Arbeit konnte die bisher bekannten Befunde im Hinblick auf altersbedingte Veränderungen in exekutiven Leistungsfähigkeiten im Allgemeinen replizieren. So erwiesen sich die älteren gesunden Probanden als deutlich schlechter in der Gedächtnisaufgabe zur visuellen-räumlichen Wiedererkennung, zur visuellen Daueraufmerksamkeit, zum räumlichen Arbeitsgedächtnis und zum räumlichen Planungsvermögen. Die Unterschiede in der Aufgabe zur visuellen Daueraufmerksamkeit waren dabei am geringsten ausgefallen. Zudem bestanden keine altersbedingten Unterschiede in der räumlichen Aufmerksamkeitsspanne.

Aus den Befunden der vorliegenden Studie konnte weiterhin auf eine Beeinträchtigung visuell-räumlichen Leistungen bei den Probanden mit a-MCI im Vergleich zu den gesunden Personen geschlossen werden. Die pathologischen Veränderungen in den a-MCI-Patienten widerspiegeln sich in einer schlechteren Leistung im räumlichen Arbeitsgedächtnis, im räumlichen Planungsvermögen, in der visuellen Daueraufmerksamkeit und im visuellen Wiedererkennungsgedächtnis.

## **4.2 Ergebnisse des N-Back-Paradigmas**

Im Folgenden werden die Resultate des zur Beantwortung der Fragestellung II durchgeführten Experiments dargestellt. Zunächst werden die Analysen des N-Back-Paradigmas präsentiert. Dabei ist anzumerken, dass die Datensätze von 15 jungen gesunden Probanden, 27 älteren Kontrollpersonen sowie 36 Personen mit MCI auswertbar waren. Die Gruppen haben sich hinsichtlich der Geschlechterverteilung nicht unterschieden ( $\chi^2$  (1; N=63) = 1.438  $p$  = .487).

### **4.2.1 Vergleich der Kontrollgruppen**

Zur Erfassung des Einflusses vom Altern auf die Leistungen im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis wurden die in N-Back-Paradigma erzielten Resultate von jungen und

älteren Personen statistisch überprüft. Die Ergebnisse dieses Vergleichs sind der Tabelle 4.5 zu entnehmen.

**Tabelle 4.5 Vergleich der Leistungen von N-Back-Paradigmas der Gruppen KONjung und KONalt**

Parameter	KONjung	KONalt	Z	p
<b>0-Back Accuracy rate</b>	.965 (.088)	.925 (.118)	-1.821	.069
<b>0-Back Reaktionszeit</b>	270 (295)	573 (127)	-2.733	.006**
<b>2-Back Accuracy rate</b>	.901 (.083)	.852 (.102)	-1.668	.095
<b>2-Back Reaktionszeit</b>	396 (454)	927 (331)	-3.033	.002**

*Anmerkungen.* Für jeden Parameter wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen (in Klammer) der einzelnen Gruppen, die Prüfgröße Z, der p-value (zweiseitig) angegeben. Die Reaktionszeiten sind in Millisekunden angegeben. Signifikanzangaben anhand von Mann-Whitney Tests. Abkürzungen: KONjug = junge gesunde Probanden, KONalt = gesunde ältere Probanden, 0-Back Accuracy rate = Genauigkeit in 0-Back-Paradigma, 2-Back Accuracy Rate = Genauigkeit in 2-Back-Paradigma.

\*\*)  $p < .01$

Im Hinblick auf Genauigkeit der Aufgabenlösung zeigen die älteren Kontrollprobanden keinen signifikanten Unterschied zu den Jüngeren. Allerdings bewältigte die jüngere Gruppe beide N-Back-Paradigmas deutlich schneller als die älteren Probanden.

Zudem ergab sich in der Gruppe von jungen Kontrollpersonen ein signifikanter Zusammenhang zwischen Reaktionszeiten und Genauigkeit im 0-Back-Paradigma, jedoch nicht im 2-Back-Paradigma (0-Back-Paradigma:  $r = -.671$ ,  $p = .006$ ; 2-Back-Paradigma:  $r = -.280$ ,  $p = .312$ ). Die erzielte Genauigkeit der älteren Kontrollgruppe hing dagegen in keinem Paradigma mit den Reaktionszeiten zusammen (0-Back-Paradigma:  $r = -.265$ ,  $p = .265$ , 2-Back-Paradigma:  $r = -.347$ ,  $p = .133$ ).

#### 4.2.2 Vergleich der Gruppen a-MCI und gesunden älteren Personen

Für die Evaluierung der Leistungen im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis von älteren Personen wurden Ergebnisse von Normalalternden mit a-MCI Patienten im N-Back-Paradigma verglichen. Beide Gruppen waren hinsichtlich des Alters ( $Z = -.959$ ,  $p = .337$ ), der Ausbildung ( $Z = -1.819$ ,  $p = .069$ ) sowie der Apo-E-Allel-Verteilung ( $\chi^2 (1; N=53) = 1.268$ ,  $p = .260$ ) vergleichbar. Ein Überblick über die Resultate der Vergleiche liefert Tabelle 4.6.

**Tabelle 4.6 Vergleich der Leistungen von N-Back-Paradigmas der Gruppen MCI und KONalt**

Parameter	MCI	KONalt	Z	p
<b>0-Back Accuracy rate</b>	.889 (.129)	.925 (.118)	-1.582	.114
<b>0-Back Reaktionszeit</b>	642 (233)	573 (127)	-.716	.474
<b>2-Back Accuracy rate</b>	.739 (.136)	.852 (.102)	-3.230	.001**
<b>2-Back Reaktionszeit</b>	992 (269)	927 (331)	-1.111	.267

*Anmerkungen.* Für jeden Parameter wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen (in Klammer) der einzelnen Gruppen, die Prüfgröße Z sowie der p-value (zweiseitig) angegeben. Die Reaktionszeiten sind in Millisekunden angegeben. Signifikanzangaben anhand von Mann-Whitney Tests. Abkürzungen: MCI = Patienten mit MCI, KONalt = gesunde ältere Probanden, 0-Back Accuracy rate = Genauigkeit in 0-Back-Paradigma, 2-Back Accuracy Rate = Genauigkeit in 2-Back-Paradigma.

\*\*)  $p < .01$

Die Genauigkeit im 2-Back-Paradigma der älteren Kontrollpersonen erwies sich als signifikant besser. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Stichproben im 0-Back-Paradigma auftraten.

Darüber hinaus bestand bei den a-MCI-Probanden ein Zusammenhang zwischen Reaktionszeiten und Genauigkeit im 0-Back-Paradigma (0-Back-Paradigma:  $r = -.769$ ,  $p = <.001$ ; 2-Back-Paradigma:  $r = -.318$ ,  $p = .067$ ).<sup>27</sup>

#### 4.2.3 Vergleich Gruppen klassifizierten im Bezug auf den Gen-Status

Um die Auswirkung des ApoE Genotypen auf die zum Arbeitsgedächtnis bezogenen Leistungen zu untersuchen, wurde ein Vergleich Untergruppe von älteren Probanden beider Untergruppen durchgeführt.

##### 4.2.3.1 Ergebnisse in den Untergruppen von Kontrollpersonen

Die Resultate des Vergleichs zwischen ApoE4-neg-Allel und ApoE4-pos-Allel Trägern können in der Tabelle 4.7 entnommen werden.

**Tabelle 4.7 Vergleich der Leistungen von N-Back-Paradigmas der Gruppen KON\_E3 und KON\_E4**

Parameter	KON_E3	KON_E4	Z	p
<b>0-Back Accuracy rate</b>	.916 (.119)	.946 (.095)	-.738	.460
<b>0-Back Reaktionszeit</b>	519 (741)	677 (147)	-2.620	.009**
<b>2-Back Accuracy rate</b>	.877 (.07)	.831 (.097)	-1.015	.310
<b>2-Back Reaktionszeit</b>	877 (192)	1071 (473)	-.592	.554

*Anmerkungen.* Für jeden Parameter wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen (in Klammer) der einzelnen Gruppen, die Prüfgröße Z sowieder p-value (zweiseitig) angegeben. Die Reaktionszeiten

<sup>27</sup> Die Ergebnisse der non-parametrischen Spearman Korrelation für KONalt sind im Vergleich mit KONjung dargestellt worden (vgl. 4.2.1).

sind in Millisekunden angegeben. Signifikanzangaben anhand von Mann-Whitney Tests. Abkürzungen: MCI = Patienten mit MCI, KONalt = gesunde ältere Probanden, 0-Back Accuracy rate = Genauigkeit in 0-Back-Paradigma, 2-Back Accuracy Rate = Genauigkeit in 2-Back-Paradigma.

\*\*)  $p < .01$

Es ergab sich ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die zur Aufgabelösung benötigte Zeit zugunsten der älteren Kontrollpersonen mit dem ApoE4-neg-Allel.

Gleichzeitig bestand kein Zusammenhang zwischen Reaktionszeiten und Genauigkeit in dieser Untergruppe bezüglich beider N-Back-Paradigmas (0-Back-Paradigma:  $r = -.282$ ,  $p = .476$ ; 2-Back-Paradigma:  $r = .025$ ,  $p = .940$ ). In der Untergruppe der ApoE4-pos-Allel-Träger ist dagegen eine Korrelation zwischen beiden Effizienz-Parameter in der 0-Back-Aufgabe vorhanden ( $r = -.850$ ,  $p = .015$ ), wobei sich die Reaktionszeiten dieser Untergruppe im 2-Back-Paradigma nicht signifikant unterscheiden ( $r = -.706$ ,  $p = .076$ ).

#### 4.2.3.2 Ergebnisse in den Untergruppen von Personen mit a-MCI

Die beiden anhand des Gen-Status klassifizierten MCI-Untergruppen schnitten in beiden Aufgaben nicht signifikant unterschiedlich ab (vgl. Tabelle 4.8).

**Tabelle 4.8 Vergleich der Leistungen von N-Back-Paradigmas der Gruppen MCI\_E3 und MCI\_E4**

Parameter	MCI_E3	MCI_E4	Z	p
<b>0-Back Accuracy rate</b>	.904 (.119)	.868 (.144)	-.538	.590
<b>0-Back Reaktionszeit</b>	576 (180)	700 (263)	-1.656	.098
<b>2-Back Accuracy rate</b>	.773 (.115)	.706 (.145)	-1.398	.162
<b>2-Back Reaktionszeit</b>	936 (216)	1042 (307)	-1.104	.270

*Anmerkungen.* Für jeden Parameter wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen (in Klammer) der einzelnen Gruppen, die Prüfgröße Z sowie der p-value (zweiseitig) angegeben. Die Reaktionszeiten sind in Millisekunden angegeben. Signifikanzangaben anhand von Mann-Whitney Tests. Abkürzungen: MCI = Patienten mit MCI, KONalt = gesunde ältere Probanden, 0-Back Accuracy rate = Genauigkeit in 0-Back-Paradigma, 2-Back Accuracy Rate = Genauigkeit in 2-Back-Paradigma.

In beiden Untergruppen trat jedoch ein Zusammenhang zwischen Reaktionszeiten und Genauigkeit hinsichtlich der 0-Back-Aufgabe (MCI\_E3:  $r = -.731$ ,  $p = .001$ ; MCI\_E4:  $r = -.818$ ,  $p < .001$ ) bei gleichzeitiger Unabhängigkeit der gleichen Parameter in der 2-Back-Aufgabe (MCI\_E3:  $r = -.270$ ,  $p = .313$ , MCI\_E4:  $r = -.348$ ,  $p = .157$ ).

#### **4.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse von N-Back-Paradigma**

Zur Erfassung der Leistungen im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis haben die an der Studie teilnehmenden Personen eine 0-Back- und eine 2-Back-Aufgabe gelöst. Zunächst wurden die Ergebnisse der jungen Probandengruppe mit denen von älteren gesunden Personen verglichen, um die altersbedingte Veränderung dieser Fähigkeiten zu evaluieren. Anschließend fand eine Analyse der mit pathologischem Altern assoziierten Differenzen hinsichtlich des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses statt. Der Einfluss des Genotyps bezüglich des ApoE4-pos-Alleles wurde ebenfalls analysiert. Im Folgenden wird zusammenfassend auf die Resultate der durchgeführten Vergleiche eingegangen.

Es ließen sich keine Differenzen in erbrachten Leistungen bezüglich des Arbeitsgedächtnisses zwischen der Gruppe von jungen Personen und der Stichprobe von älteren Probanden feststellen. Allerdings bestanden deutliche Unterschiede im Hinblick auf die Zeit, die zum Ausführen der Aufgabe auf gleichem Leistungsniveau von beiden Gruppen benötigt wurde. Die Resultate in der einfachen Erkennungsaufgabe mit den jungen Probanden schienen außerdem von *Speed-Accuracy-Trade-off* beeinflusst zu sein (Förster et al., 2003; Beilock et al., 2008).

Anhand der Ergebnisse des Vergleichs zwischen beiden älteren Gruppen lässt sich schließen, dass die Personen mit a-MCI Einbußen im visuell-räumlichen Arbeitsge-



dächtnis zeigen, wohingegen keine pathologischen Veränderungen in der visuell-räumlichen Wiedererkennungsaufgabe festgestellt wurden. Zudem manifestierte sich ein Zusammenhang zwischen Reaktionszeiten und Genauigkeit bezüglich des visuell-räumlichen Wiedererkennens in der a-MCI-Gruppe.

Der Einfluss des Gen-Status auf Arbeitsgedächtnisleistungen ließ sich nicht nachweisen. In der Gruppe der älteren Kontrollprobanden waren lediglich die Reaktionszeiten in der Aufgabe zur visuell-räumlichen Wiedererkennung signifikant unterschiedlich. So konnten die gesunden ApoE4-neg-Allel-Träger dieses Paradigma schneller lösen. Weiterhin ergab sich kein Zusammenhang zwischen Reaktionszeiten und Genauigkeit in dieser Untergruppe bezüglich der Arbeitsgedächtnis- sowie Wiedererkennungsleistungen. Im Gegensatz dazu hing die Effizienz beider MCI-Untergruppen in der Wiedererkennungsaufgabe mit *Speed-Accuracy-Trade-Off* zusammen.

### **4.3 Ergebnisse des Augenbewegungsparadigmas**

Anschließend werden die Resultate des hinsichtlich der Fragestellung II stattgefundenen Experiments zur okulomotorischen Leistungsfähigkeiten in normalem sowie pathologischem Altern präsentiert. Es wurden die Datensätze von 21 gesunden jungen Personen, 23 älteren Probanden und 28 MCI-Patienten in die Analyse herangezogen, da ein Teil der Daten aufgrund von schlechten Eye-Tracking-Signalen nicht auswertbar war. Die Gruppen waren durch eine gleiche Geschlechterverteilung gekennzeichnet ( $\chi^2$  (1; N=51) 388  $p = 1.303$ ).

#### **4.3.1 Vergleich der Kontrollgruppen**

Zur Erfassung der alterungsbedingten Veränderungen im okulomotorischen System wurden die Ergebnisse beider Kontrollgruppen gegenüber gestellt (vgl. Tabelle 4.9).

**Tabelle 4.9 Vergleich der Leistungen von Augenbewegungsparadigmas der Gruppen KONjung und KONalt**

Parameter	KONjung	KONalt	Z	p
<b>Pro-Sakkaden</b>				
<b>Accuracy PRO</b>	.994 (.001)	.996 (.009)	-.609	.543
<b>SRT</b>	252 (30)	288 (56)	-2.361	.018*
<b>Omissions</b>	.0001 (.0001)	.043 (.208)	-.956	.339
<b>Anti-Sakkaden</b>				
<b>Accuracy ANTI</b>	.967 (.037)	.736 (.277)	-5.362	.000**
<b>ANTI-RT</b>	334 (19)	483 (111)	-5.369	.000**
<b>Omissions</b>	.00045 (.00006)	.043 (.208)	-1.078	.281
<b>Direction errors</b>	.00012 (.0002)	.091 (.132)	-2.887	.004**
<b>Corrected</b>	.961 (.138)	.695 (.222)	-3.327	.001**

*Anmerkungen.* Für jeden Parameter wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen (in Klammer) der einzelnen Gruppen, die Prüfgröße Z sowieder p-value (zweiseitig) angegeben. Bei SRT und ANTI-RT sind mittlere Reaktionszeiten in Millisekunden angegeben. Signifikanzangaben anhand von Mann-Whitney Tests. Abkürzungen: Accuracy PRO = Genauigkeit in Pro-Sakkaden-Paradigma, Accuracy Anti = Genauigkeit in Anti-Sakkaden-Paradigma, SRT = Reaktionszeit in Pro-Sakkaden-Paradigma, ANTI-RT = Reaktionszeit in Anti-Sakkaden-Paradigma, Omissions = unterlassene Pro- bzw. Anti-Sakkaden, direction errors = Sakkaden zu dem präsentierten Zielreiz in Anti-Sakkaden Paradigma, corrected = korrigierte Anti-Sakkaden

\*\* )  $p < .01$

\*)  $p < .05$ .

Es zeigten sich Differenzen in den Leistungen beider Gruppen im Hinblick auf Pro-Sakkaden. Junge Kontrollpersonen generierten signifikant schneller die Pro-Sakkaden im Vergleich zu den älteren Erwachsenen. Die Genauigkeit hinsichtlich der Ausführung von Anti-Sakkaden erwies sich als signifikant höher in der Gruppe der jungen Probanden. Sie schnitten zudem wesentlich besser ab im Bezug auf Reaktionszeiten, Anteil der unterlassenen, falsch ausgeführten oder korrigierten Anti-Sakkaden.

Zusätzliche Analyse des Zusammenhangs zwischen der Reaktionszeiten und Genauigkeit mit Hilfe von Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten ergab weder in der Gruppe von gesunden älteren Kontrollpersonen (Pro-Sakkaden-Paradigma:  $r = .289$ ,  $p = .181$ ; Antitask:  $r = -.008$ ,  $p = .970$ ) noch bei der jungen Gesunden (Pro-Sakkaden-Paradigma:  $r = -.248$ ,  $p = .278$ ; Antitask:  $r = -.047$ ,  $p = .840$ ) einen signifikanten Unterschied.

#### ***4.3.2 Vergleich der Gruppen a-MCI und gesunden älteren Personen***

Um den Einfluss des pathologischen Alterns auf visuelle Perzeption und Inhibitionsfunktionen zu untersuchen, wurden die Leistungen der Augenbewegungs-Paradigmas von älteren gesunden Probanden mit denen von MCI Patienten verglichen. Hinsichtlich des Alters ( $Z = -.190$ ,  $p = .850$ ), der Ausbildung ( $Z = -1.502$ ,  $p = .133$ ,) sowie der Apo-E-Allel-Verteilung ( $\chi^2(1; N=46) = .551$ ,  $p = .545$ ) waren beide Gruppen vergleichbar. Die Resultate der statistischen Analyse liefert die Tabelle 4.10.

**Tabelle 4.10 Vergleich der Leistungen von Augenbewegungsparadigmas der Gruppen MCI und KONalt**

Parameter	MCI	KONalt	Z	p
<b>Pro-Sakkaden</b>				
<b>Accuracy PRO</b>	.989 (.032)	.996 (.009)	-.285	.776
<b>SRT</b>	302 (81)	288 (56)	-.416	.667
<b>Omissions</b>	.071 (.262)	.043 (.208)	-.418	.676
<b>Anti-Sakkaden</b>				
<b>Accuracy ANTI</b>	.619 (.295)	.736 (.277)	-2.121	.004**
<b>ANTI-RT</b>	526 (114)	483 (111)	-1.470	.142
<b>Omissions</b>	.036 (.089)	.023 (.104)	-1.496	.135
<b>Direction errors</b>	.118 (.161)	.091 (.132)	-.570	.569
<b>Corrected</b>	.619 (.295)	.695 (.222)	-1.452	.146

*Anmerkungen.* Für jeden Parameter wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen (in Klammer) der einzelnen Gruppen, die Prüfgröße Z sowie der p-value (zweiseitig) angegeben. Bei SRT und ANTI-RT sind mittlere Reaktionszeiten in Millisekunden angegeben. Signifikanzangaben anhand von Mann-Whitney Tests. Abkürzungen: Accuracy PRO = Genauigkeit in Pro-Sakkaden-Paradigma, Accuracy Anti = Genauigkeit in Anti-Sakkaden-Paradigma, SRT = Reaktionszeit in Pro-Sakkaden-Paradigma, ANTI-RT = Reaktionszeit in Anti-Sakkaden-Paradigma, Omissions = unterlassene Pro-, bzw. Anti-Sakkaden, direction errors = Sakkaden zu dem präsentierten Zielreiz in Anti-Sakkaden Paradigma, corrected = korrigierte Anti-Sakkaden

\*)  $p < .01$ .

Die Resultate des Anti-Sakkaden-Paradigmas zeigten eine signifikant schlechtere Leistung der MCI Patienten. Weder Schnelligkeit der Antworten noch Anzahl der begangenen Fehler und Korrekturen zeigten signifikante Unterschiede.

Zudem bestanden keine statistischen Unterschiede zwischen dem Zusammenhang der Genauigkeit und Reaktionszeiten bei den MCI Probanden verglichen mit den Kontrollpersonen (Pro-Sakkaden-Paradigma:  $r = .051$ ,  $p = .796$  und Antitask:  $r = .293$ ,  $p = .139$ ).

#### ***4.3.3 Vergleich Gruppen klassifizierten im Bezug auf den Gen-Status***

Der Einfluss des Gen-Status wurde erfasst, indem die Leistungen der zwei Genotypen EApoE3 und EApoE4 gegenüber gestellt wurden. Die Ergebnisse der statistischen Analyse sind im Folgenden beschrieben.

##### ***4.3.3.1 Ergebnisse in den Untergruppen von Kontrollpersonen***

Die Kontrollpersonen Apo-Allel-E4-positiv zeigten keine signifikanten Unterschiede in den erhobenen Parametern im Vergleich zu den Personen Apo-Allel-negativ (vgl. *Tabelle 4.11*). Auch im Bezug auf Alter ( $Z = -.489$ ,  $p = .625$ ) und Ausbildung ( $Z = -1.285$ ,  $p = .199$ ) gab es keine Unterschiede zwischen den Trägern von Apo-Allel-E3 und Apo-Allel-E4, die Signifikanz aufwiesen.

**Tabelle 4.11 Vergleich der Leistungen der Augenbewegungsparadigmas der Gruppen KON\_E3 und KON\_E4**

Parameter	KON_E4	KON_E3	Z	p
<b>Pro-Sakkaden</b>				
<b>Accuracy PRO</b>	.992 (.012)	1.00 (.00)	-1.246	.081
<b>SRT</b>	287 (57)	274 (61)	-.293	.770
<b>Omissions</b>	.142 (.377)	0.0003 (0.024)	-1.195	.232
<b>Anti-Sakkaden</b>				
<b>Accuracy ANTI</b>	.787 (.199)	.603 (.268)	-1.807	.071
<b>ANTI-RT</b>	497 (150)	457 (97)	-.586	.558
<b>Omissions</b>	.017 (.048)	0.003 (.010)	-.348	.727
<b>Direction errors</b>	.071 (.131)	.119 (.157)	-.952	.341
<b>Corrected</b>	.668 (.404)	.772 (248)	-.099	.921

*Anmerkungen.* Für jeden Parameter wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen (in Klammer) der einzelnen Gruppen, die Prüfgröße Z sowie der p-value (zweiseitig) angegeben. Bei SRT und ANTI-RT sind mittlere Reaktionszeiten in Millisekunden angegeben. Signifikanzangaben anhand von Mann-Whitney Tests. Abkürzungen: Accuracy PRO = Genauigkeit in Pro-Sakkaden-Paradigma, Accuracy Anti = Genauigkeit in Anti-Sakkaden-Paradigma, SRT = Reaktionszeit in Pro-Sakkaden-Paradigma, ANTI-RT = Reaktionszeit in Anti-Sakkaden-Paradigma, Omissions = unterlassene Pro-, bzw. Anti-Sakkaden, direction errors = Sakkaden zu dem präsentierten Zielreiz in Anti-Sakkaden Paradigma, corrected = korrigierte Anti-Sakkaden

\*)  $p < .05$ .

Beim Vergleich der älteren Kontrollgruppen (Träger des EpoE4 bzw. EpoE3 Allels) zeigte sich in den Reaktionszeiten und der Genauigkeit kein signifikanter Unterschied

Untergruppe (KON\_E4: Pro-Sakkaden-Paradigma:  $r = .282$ ,  $p = .474$ ; Antitask:  $r = .735$ ,  $p = .158$  KON\_E3: Pro-Sakkaden-Paradigma: nicht errechenbar, da Genauigkeit bei 100% liegt; Antitask:  $r = -.218$ ,  $p = .519$ ).

#### 4.3.3.2 Ergebnisse in den Untergruppen von Personen mit a-MCI

Die beiden MCI-Untergruppen erwiesen sich als vergleichbar im Hinblick auf Alter ( $Z = -.882$ ,  $p = .378$ ,) und Ausbildung ( $Z = -.612$ ,  $p = .540$ ). Die Resultate der erbrachten Leistungen im Augenbewegungsparadigma sind der Tabelle Tabelle 4.12 zu entnehmen.

**Tabelle 4.12 Vergleich der Leistungen der Gruppen MCI\_E3 und MCI\_E4 im Augenbewegungsparadigmas der Gruppen MCI\_E3 und MCI\_E4**

Parameter	MCI_E4	MCI_E3	Z	p
<b>Pro-Sakkaden</b>				
<b>Accuracy PRO</b>	.98 (0.41)	.99 (0.21)	-.146	.884
<b>SRT</b>	312 (94)	296 (66)	-.044	.965
<b>Omissions</b>	.071 (.267)	.066 (.258)	-.050	.960
<b>Anti-Sakkaden</b>				
<b>Accuracy ANTI</b>	.477 (.223)	.603 (.195)	-1.659	.097
<b>ANTI-RT</b>	577 (99)	476 (106)	-2.23	.025*
<b>Omissions</b>	.059 (.118)	.012 (.037)	-1.424	.154
<b>Direction errors</b>	.159 (.160)	.087 (.159)	-1.54	.124
<b>Corrected</b>	.640 (.279)	.609 (.310)	-.197	.844

*Anmerkungen.* Für jeden Parameter wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen (in Klammer) der einzelnen Gruppen, die Prüfgröße  $Z$  sowie der  $p$ -value (zweiseitig) angegeben. Bei SRT und ANTI-RT sind mittlere Reaktionszeiten in Millisekunden angegeben. Signifikanzangaben anhand von Mann-Whitney Tests. Abkürzungen: Accuracy PRO = Genauigkeit in Pro-Sakkaden-Paradigma, Accuracy Anti = Genauigkeit in Anti-Sakkaden-Paradigma, SRT = Reaktionszeit in Pro-Sakkaden-Paradigma, ANTI-RT = Reaktionszeit in Anti-Sakkaden-Paradigma, Omissions = unterlassene Pro-, bzw. Anti-Sakkaden, direction errors = Sakkaden zu dem präsentierten Zielreiz in Anti-Sakkaden Paradigma, corrected = korrigierte Anti-Sakkaden

\*)  $p < .05$ .

In all den durchgeführten Tests zeigte nur die Reaktionszeit auf die Stimuli signifikante Unterschiede. Die Untergruppe der Apo-E3-Träger war signifikant schneller im Vergleich zu der Gruppe der MCI-Patienten mit dem Apo-E4-Allel.

Das Resultat der Untergruppe mit Apo-E3-Allel weist auf einen Zusammenhang zwischen der Reaktionszeiten und Genauigkeit im Antitask hin ( $r = .615$ ,  $p = .019$ ). Es bestand allerdings keine Korrelation diesbezüglich im Pro-Sakkaden-Paradigma in dieser Gruppe ( $r = .328$ ,  $p = .259$ ). Ebenso ergab sich kein Zusammenhang zwischen der Reaktionszeiten und Genauigkeit in der Untergruppe mit Apo-E4-Allel (Pro-Sakkaden-Paradigma:  $r = -.117$ ,  $p = .677$ ; Antitask:  $r = .193$ ,  $p = .528$ ).

#### ***4.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse des Augenbewegungsparadigmas***

Die okulomotorischen Experimente hatten das Ziel, normales sowie pathologisches Altern in Bezug auf die visuelle Perzeption und Inhibitionsfunktionen zu untersuchen. Zudem wurde die Auswirkung des Gen-Status auf die soeben genannten Fähigkeiten untersucht.

Die Leistungen der jungen und alten Kontrollgruppe hinsichtlich der Aufnahme visueller Reize waren bis auf die Zeit, die beide Gruppen zum Ausführen von Pro-Sakkaden benötigten, nicht signifikant unterschiedlich. Es bestanden signifikante Differenzen bezüglich der Fähigkeiten, eine motorische Reaktion zu Inhibieren. Zudem zeigte die ältere



re Kontrollgruppe Einbußen in der Schnelligkeit, dem Anteil der richtigen Antworten sowie den Fähigkeit, falsche Augenbewegungen zu korrigieren. Die Genauigkeit der Reaktionen hing dabei in keiner der beiden Gruppen mit der dafür benötigten Zeit zusammen. Die Gruppe der Personen mit a-MCI zeigte keine Auffälligkeiten in der visuellen Perzeption im Vergleich zu der älteren Kontrollgruppe. Es bestanden jedoch Einbußen im Hinblick auf die Inhibitionsmechanismen in der Stichprobe von a-MCI-Patienten. Da sich kein Zusammenhang zwischen der Schnelligkeit und Genauigkeit der Antworten nachweisen ließ, wurde der Einfluss von *Speed-Accuracy-Trade-Off* auf die Effizienz beider Gruppen ausgeschlossen.

Es konnte keine Auswirkung des ApoE4-pos-Allels auf die erbrachten Leistungen im Bezug auf visuelle Perzeption sowie Inhibitionsfunktionen in der Gruppe der älteren Kontrollgruppe festgestellt werden. Personen mit a-MCI zeigten signifikante Unterschiede lediglich hinsichtlich der Reaktionszeiten, bei der sich die ApoE4-Allel Träger als deutlich langsamer erwiesen. Zudem hing die Schnelligkeit der ausgeführten Antworten mit der Genauigkeit in der Untergruppe der MCI-Probanden mit dem Apo-E3-Allel signifikant zusammen.

#### **4.4 Ergebnisse der funktionellen Magnetresonanztomographie**

Um neuronalen Korrelate des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses und Inhibition im Bezug auf normale und pathologische Alterungsprozesse, den Gen-Status sowie erbrachte Leistungen zu untersuchen, wurden Experimente mit fMRI durchgeführt. Dabei wurde die funktionelle Gehirnaktivität in Probanden gemessen, während sie die N-Back-Aufgaben und Augenbewegungsparadigma (vgl. 3.3.3.3) lösten.

#### **4.4.1 Ergebnisse des N-Back-Paradigmas**

##### *4.4.1.1 Verhaltensdaten*

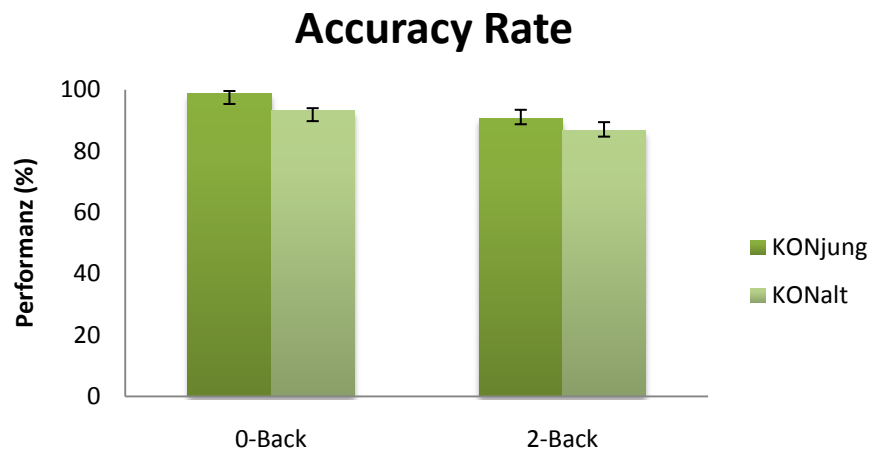
Aus der Analyse der Verhaltensdaten wurden die Datensätze von Personen ausgeschlossen, deren Trefferrate unter 50%<sup>28</sup> lag. Die dargestellten Analysen beziehen sich auf die Datensätze von 30 MCI-Patienten, 19 älteren Kontrollpersonen sowie 13 jungen gesunden Probanden. Es kamen folgende interferenzstatistische Verfahren zur Anwendung: (1) Mann-Whitney-U-Test beim Vergleich der KONjung, KONalt, MCI, MCI\_E3 und MCI\_E4, da die Verletzung der Normalverteilungsannahme auftrat, (2) non-parametrische Spearman Korrelation um die Wechselwirkung der erbrachten Leistungen und der Reaktionszeiten im N-Back-Paradigma zu erfassen. Als Signifikanzniveau wurde  $p < .05$  oder  $p < .01$  (zweiseitig) gewählt.

##### *4.4.1.1.1 Vergleich der Kontrollgruppen*

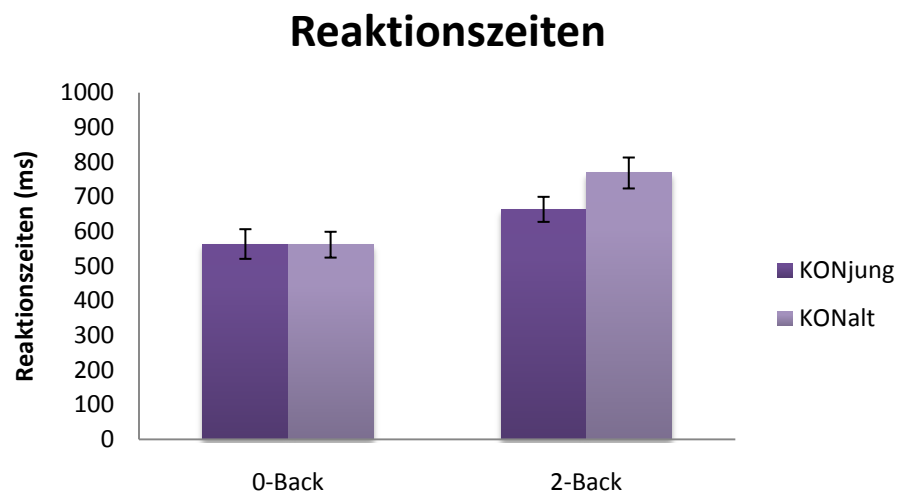
Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den jungen und älteren Kontrollgruppen in der Arbeitsgedächtnisaufgabe (vgl. Abbildung 4.1 und Abbildung 4.2). Beide Gruppen zeigten sowohl in der Genauigkeit im 0-Back-Paradigma ( $Z = -.517$ ,  $p = .605$ ) und im 2-Back-Paradigma ( $Z = -1.550$ ,  $p = .121$ ), als auch in der Reaktionszeiten (0-Back:  $Z = -.405$ ,  $p = .685$ ; 2-Back:  $Z = -1.584$ ,  $p = .113$ ) keine signifikanten Unterschiede.

---

<sup>28</sup> D.h. es wurden 6 a-MCI-Patienten ausgeschlossen



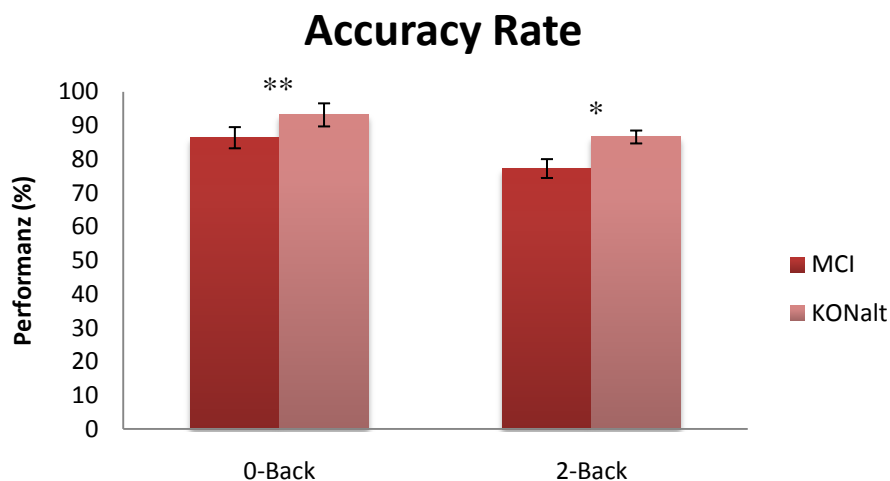
**Abbildung 4.1 Genauigkeit der Leistungen der jungen Kontrollgruppe (KONjung) und der älteren Kontrollgruppe (KONalt). Die Fehlerindikatoren repräsentieren SEM.**



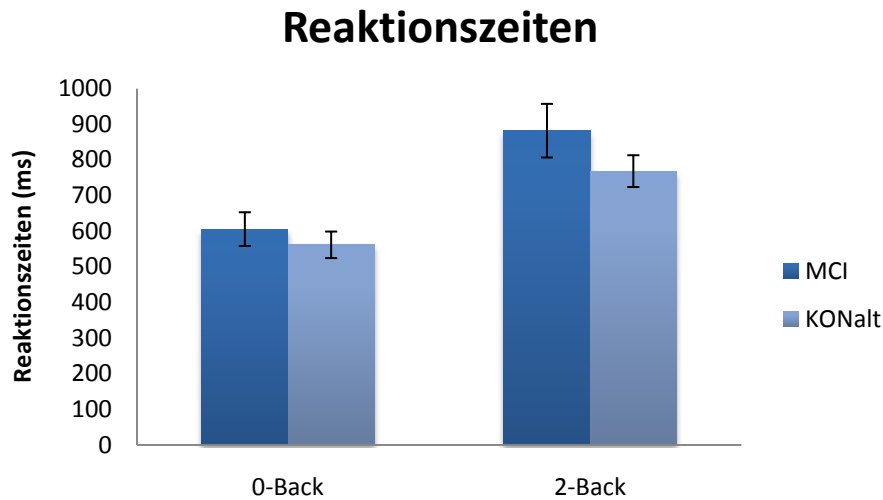
**Abbildung 4.2 Mittlere Zeit zur Aufgabelösung bei jungen gesunden Personen (KONjung) und gesunden älteren Probanden (KONalt). Die Fehlerindikatoren repräsentieren SEM.**

#### 4.4.1.1.2 Vergleich der Gruppen a-MCI und gesunden älteren Personen

Die ältere Kontrollgruppe schnitt hinsichtlich der Genauigkeit sowohl im 0-Back-Paradigma ( $Z = -2.604$ ,  $p = .009$ ), als auch im 2-Back-Paradigma ( $Z = -2.465$ ,  $p = .014$ ), signifikant besser ab als MCI-Patienten. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den mittleren Reaktionszeiten (0-Back:  $Z = -.258$ ,  $p = .796$ ; 2-Back:  $Z = -1.440$ ,  $p = .245$ ) (vgl. Abbildung 4.3 und Abbildung 4.4). Dabei ist anzumerken, dass bei den MCI Patienten die Resultate in der 0-Back-Aufgabe einen negativen Zusammenhang zwischen den Reaktionszeiten und der erreichten Genauigkeit zeigen ( $r = -.600$ ,  $p = .001$ ). Daher lässt sich der signifikante Unterschied zwischen den erbrachten Leistungen beider Gruppen durch den so genannten *Speed-Accuracy-Trade-Off*, d.h. durch die Wechselwirkung von Schnelligkeit und Fehlerzahl bei den Personen mit MCI, erklären (vgl. Schouten, 1967; Wickelgren et al., 1977; Beilock et al., 2008). Kein solcher Zusammenhang zeigte sich jedoch zwischen Reaktionszeiten und Genauigkeit im Bezug auf die 2-Back-Aufgabe ( $r = -.113$ ,  $p = .575$ ). So lassen sich in diesem Paradigma die signifikanten Unterschiede der Personen mit MCI als Einbußen im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis interpretieren.



**Abbildung 4.3 Genauigkeit der Leistungen von Gruppe der gesunden älteren Probanden und Personen (KONalt) mit a-MCI (MCI). Die Fehlerindikatoren repräsentieren SEM. Die Sternchen zeigen die Signifikanzen an: \*\*)  $p < .01$ , \*)  $p < .05$ .**



**Abbildung 4.4** Benötigte Zeit zur Aufgabenlösung von der älteren Kontrollgruppe (KONalt) und Personen mit *a*-MCI (MCI). Die Fehlerindikatoren repräsentieren SEM.

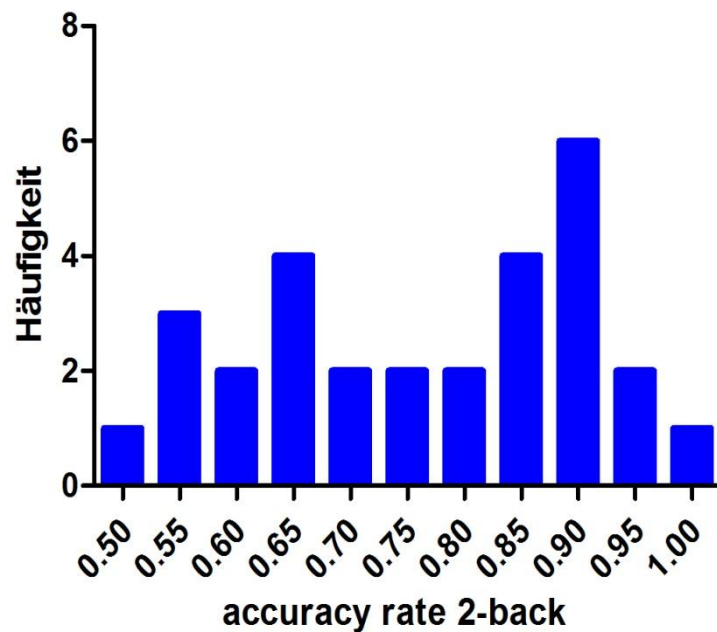
#### 4.4.1.1.3 Vergleich der Gruppen klassifizierten im Bezug auf den Gen-Status

In keiner der Untergruppen, die im Bezug auf den Gen-Status klassifiziert wurden, zeigten sich in den N-Back-Aufgaben signifikante Unterschiede. So waren sich beide Untergruppen der älteren gesunden Personen sowohl in 0-Back-Paradigma ( $Z = -.154$ ,  $p = .878$ ) als auch in 2-Back-Paradigma ( $Z = -1.566$ ,  $p = .117$ ) ähnlich. Es gab weiterhin in beiden Paradigmen keine signifikanten Unterschiede in Reaktionszeiten (0-Back:  $Z = -1.606$ ,  $p = .108$ ; 2-Back:  $Z = -1.014$ ,  $p = .310$ ) zwischen den Stichproben.

Zwischen den Untergruppen der Patienten mit *a*-MCI bestanden weder in der 0-Back-Aufgabe ( $Z = -.893$ ,  $p = .372$ ) noch in der 2-Back-Aufgabe ( $Z = -.708$ ,  $p = .479$ ) signifikante Unterschiede. Die Analyse der Reaktionszeiten ergab ebenso keine Gruppendifferenzierung (0-Back:  $Z = -1.171$ ,  $p = .242$ ; 2-Back:  $Z = -.488$ ,  $p = .626$ ).

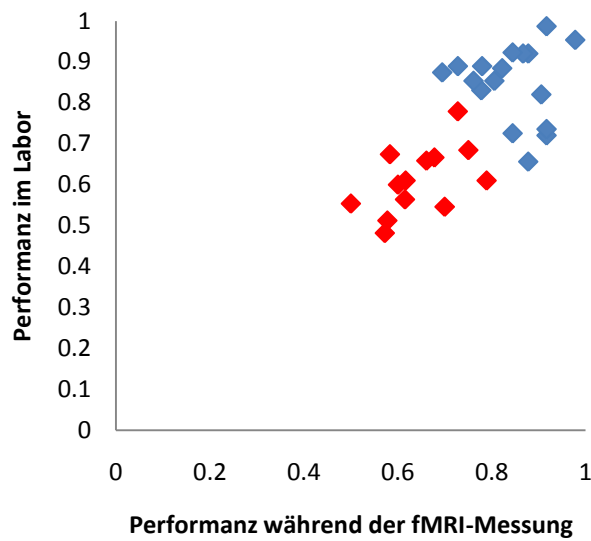
#### 4.4.1.1.4 Vergleich Gruppen klassifizierten im Bezug auf Leistungsunterschiede

Zur Überprüfung der kortikalen Aktivierung mit Einbezug von interindividuellen Differenzen in der Leistungsfähigkeiten (vgl. Fragestellung V), wurden die Häufigkeitsverteilungen der Genauigkeit in der 2-Back-Aufgabe analysiert. Die Gruppe von MCI-Patienten kennzeichnete eine bimodale Verteilung (vgl. Abbildung 4.5). Daher wurde die MCI-Gruppe anhand von Medianwert (0.82) in zwei Untergruppen unterteilt, und zwar: 1) a-MCI-high-performers sowie 2) a-MCI-low-performers.



**Abbildung 4.5 Häufigkeitsverteilung von Genauigkeit in der 2-Back-Aufgabe bei den Probanden mit a-MCI.**

Dabei ist anzumerken, dass die Arbeitsgedächtnisleistungen der a-MCI-Patienten außerhalb vom Magnetresonanztomographen mit den Leistungen während der fMRI-Messung miteinander korreliert haben ( $r = .531$ ,  $p = 0.005$ ).



**Abbildung 4.6 Zusammenhang zwischen der Performanz in 2-Back-Aufgabe der a-MCI-Patienten außerhalb und im Magnetresonanztomographen.** Anmerkungen: rot = a-MCI-low-performers, blau = a-MCI-high-performers

#### 4.4.1.2 Funktionelle Daten

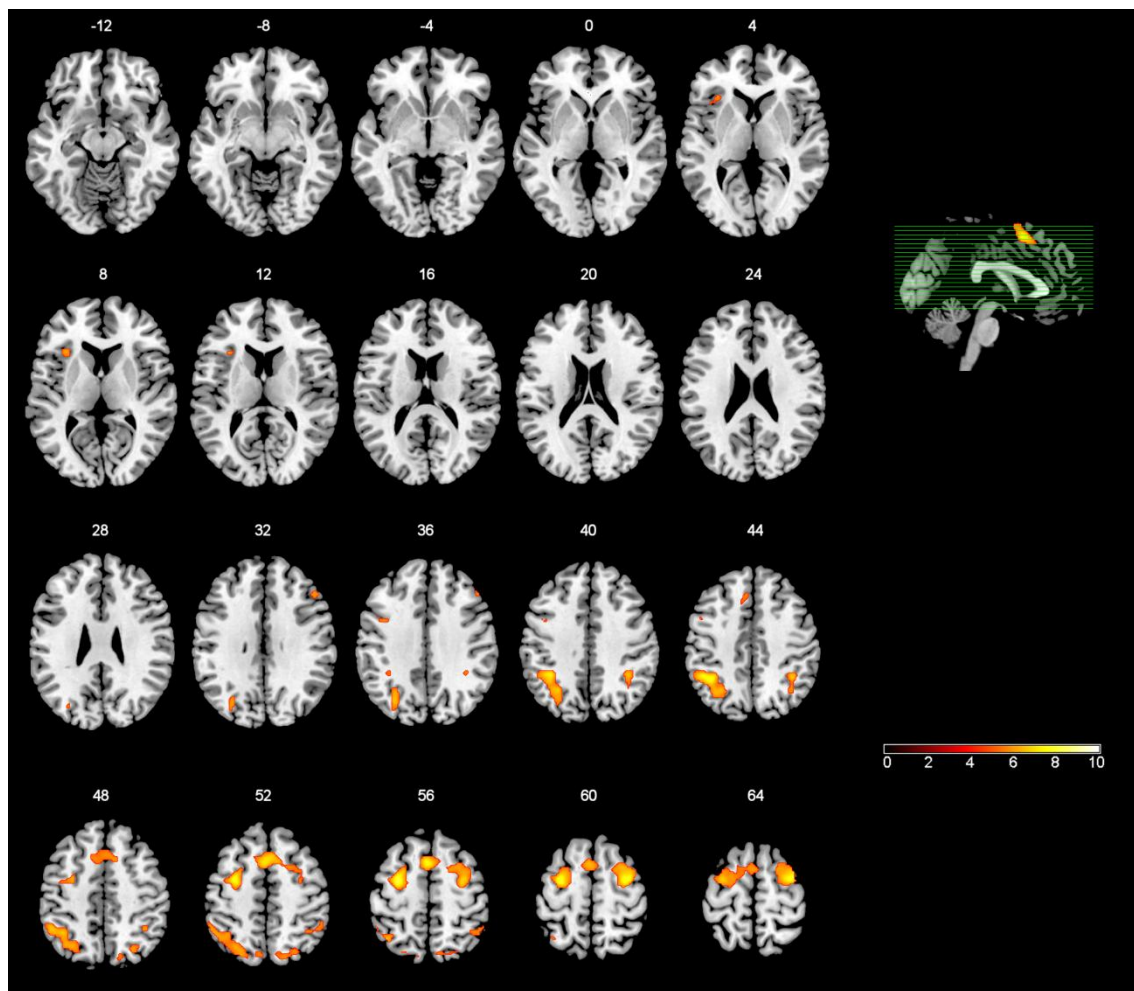
##### 4.4.1.2.1 Ergebnisse innerhalb der Gruppen

Die Aufgabe zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisparadigma zeigte in jeder der drei Gruppen eine arbeitsgedächtnis-spezifische neuronale Aktivierung in den kortikalen Arealen auf. Die Ergebnisse dieses Vergleichs sind ferner für jede Gruppe separat erläutert.

#### 4.4.1.2.1.1 2-Back > 0-Back / KONjung

Die kortikale Repräsentation des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses im Vergleich zur Kontrollbedingung zeigte sich in folgenden Hirnarealen als signifikant unterschiedlich: in den bilateralen Bereichen des Gyrus frontalis medius, medialen Gyrus frontalis, Gyrus cinguli, Gyrus frontalis superior, Gyrus precentralis, Gyrus angularis, Insula, Precuneus, im linken Lobulus parietalis superior und Lobulus parietalis inferior.

Für die detaillierten Angaben siehe Tabelle 4.13



**Abbildung 4.7** Eine bildliche Darstellung der aktivierten kortikalen Regionen in der Gruppe der jungen gesunden Erwachsenen ( $p < 0.05$  (FWE korrigiert)).



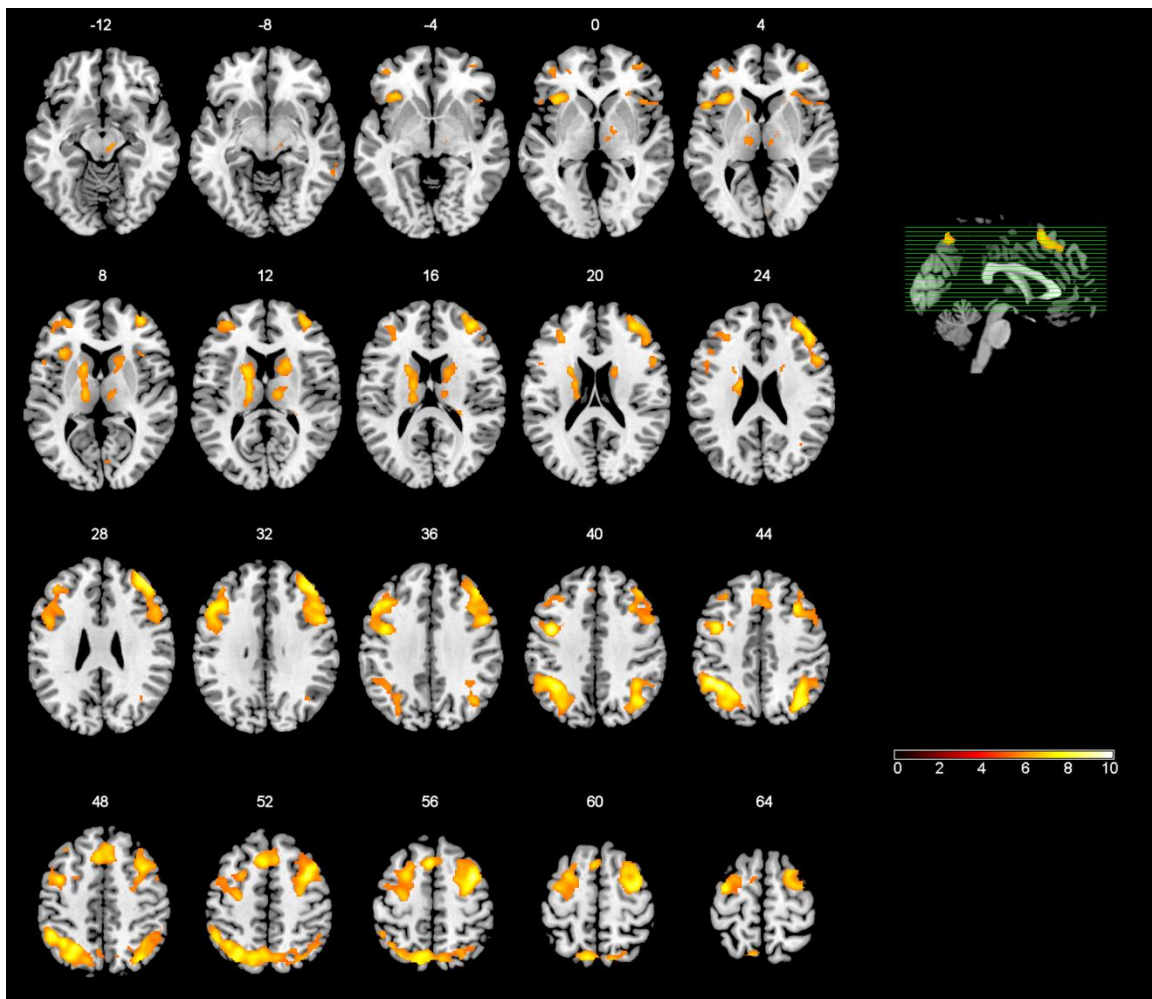
**Tabelle 4.13 Aktivierte Areale in der Gruppe der jungen gesunden Personen**

Region	Brodmann- nareale	He- misphäre	MNI- Koordinaten			z-Werte der Maxima (Clustergröße in Anzahl der Voxel)
			x	y	z	
<b>MidFG, SFG, MFG, PreCeG, CiG, Prec</b>	6, 8, 32	L/R	-30	-4	58	6.67 (1837)*
<b>IPL, Prec, SPL, AnG, SMG</b>	7, 19, 39, 40	L	-36	-46	42	6.32 (1037)*
<b>IPL, SPL, Prec, SMG, Sub-Gyral</b>	7, 40	R	38	-48	44	5.77 (374)*
<b>Insuls, IFG, extra Nuclear</b>	13, 45, 47	L	-32	22	8	5.30 (72)*
<b>MidFG, SFG</b>	9	R	48	30	34	5.24 (33)
<b>IFG, MidFG, Pre- CeG</b>	6, 8, 9	L	-40	4	38	5.13 (38)
<b>Prec, SPL</b>	7	L	-6	-72	52	5.03 (27)

Anmerkungen: Als signifikant aktiviert werden die Voxel betrachtet, welche die statistische Schwelle von  $\alpha = .05$  (FWE korrigiert für multiple Vergleiche) und  $k = 20$  nicht überschreiten. Es werden die Talairach-Koordinaten der lokalen Maxima der signifikant aktivierten Cluster dargestellt und deren Lokalisation im Gehirn hinsichtlich Hemisphäre, Kortexregion und damit verbundenem Brodmann Areal. Zusätzlich werden die T-Werte der lokalen Maxima angegeben und – in Klammern – die Clustergrößen anhand der Anzahl der aktivierten Voxel. Mit Sternchen sind Cluster mit mehreren lokalen Maxima markiert. Abkürzungen: CiG = Gyrus cinguli, Cun = Cuneus, Prec = Precuneus, FG = Gyrus fusiformis, GL= Gyrus lingualis, AnG = Gyrus angularis, IFG = Gyrus frontalis inferior, SFG = Gyrus frontalis superior, MFG = Gyrus frontalis medius, MidFG = medialer Gyrus frontalis, IPL = Lobulus parietalis inferior, SPL = Lobulus parietalis superior, ITG = Gyrus temporalis inferior, STG = Gyrus temporalis superior, Nuc. Cau. = Nucleus caudatus, Nuc. Lent. = Nucleus lentiformis, Nucleus lateral Ventral, PoCeG = Gyrus postcentralis, PreCeG = Gyrus präcentralis, PaCeG = Gyrus paracentralis, SMG= Gyrus supramarginalis, PC = posterior cingulate, Thal = Thalamus.

#### 4.4.1.2.1.2 2-Back > 0-Back / KONalt

Die Gruppe der älteren gesunden Probanden zeigte Aktivierung im Bezug auf das Arbeitsgedächtnis (Kontrast: 2-Back > 0-Back) in folgenden Arealen: bilateral im Bereich des Gyrus frontalis medius, Gyrus frontalis superior, gyrus frontal medialis, medialer Gyrus frontalis Gyrus frontalis inferior Gyrus precentralis sowie parietale Regionen, wie Lobulus parietalis inferior, Lobulus parietalis superior, Precuneus, Cuneus. Außerdem wurden die Bereiche des Gyrus temporalis medius, Thalamus sowie Caudate und Putamen aktiv.



**Abbildung 4.8** Eine bildliche Darstellung der aktivierten kortikalen Regionen in der Gruppe der älteren gesunden Erwachsenen ( $p < 0.05$  (FWE korrigiert)).

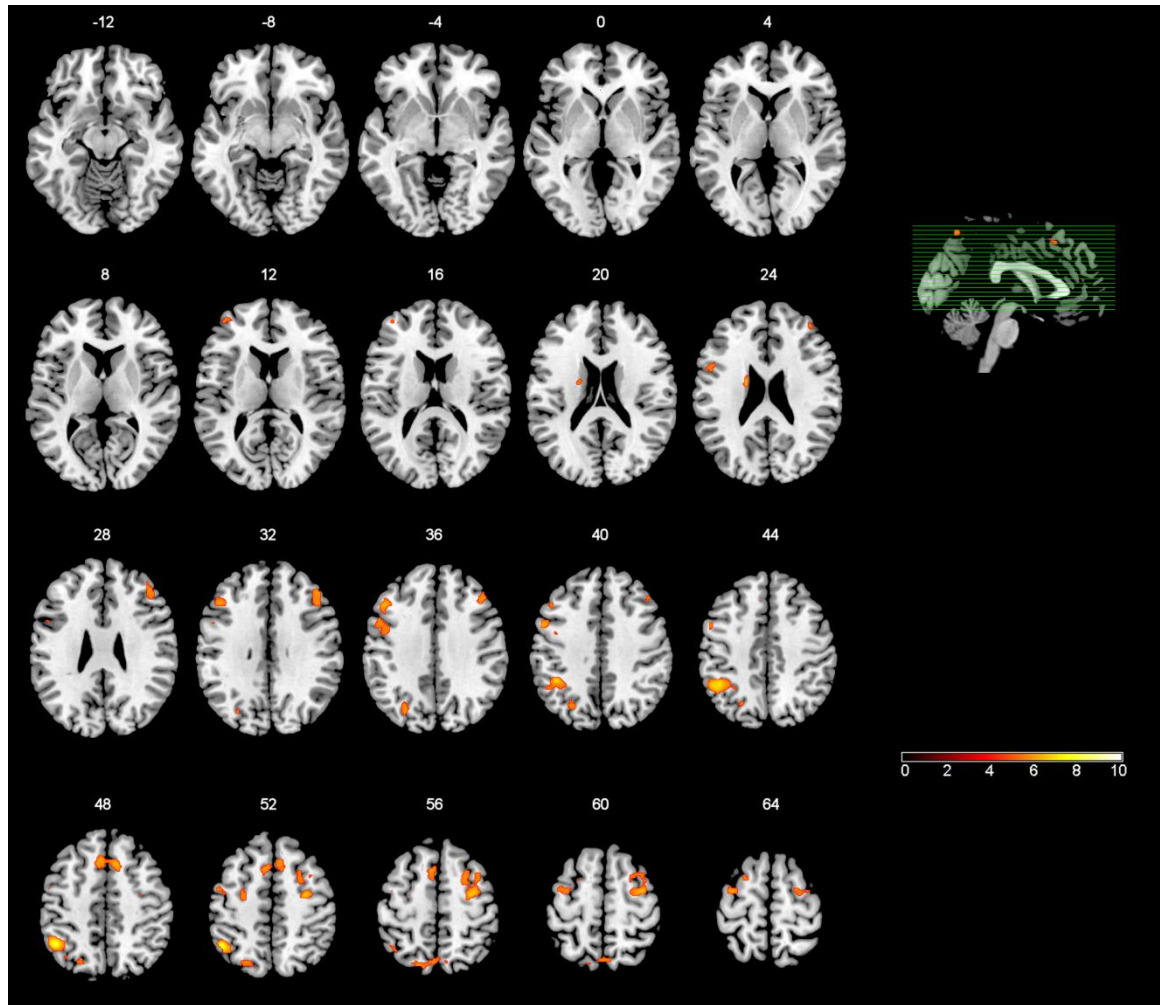
**Tabelle 4.14** Aktivierte Areale in der Gruppe der älteren gesunden Erwachsenen

Region	Brodmannareale	He- misphäre	MNI- Koordinaten			z-Werte der Maxima (Clustergröße in Anzahl der Voxel)
			x	y	z	
MidFG, SFG, IFG, PreCeG	6, 8, 9, 10, 44, 45, 46	R	36	6	54	7.34 (3929)*
IPL, Prec, SPL, SMG, AnG	7, 19, 39, 40	L/R	-36	-52	42	7.20 (3790)*
MidFG, IFG, SFG, Prec, MFG	6 L/R, 8 L/R, 9L, 10L, 32 L/R, 44L, 45L, 46L	L/R	-40	2	40	6.99 (3956)*
Thal, Extra Nuclear, Nuc. Lent., Nuc. Cau.	undefiniert	L	-16	-6	14	6.03 (849)*
IFG, Insula, Extra-Nuclear, PreCeG	13, 44, 45, 47	L	-34	24	4	6.02 (446)*
IFG, Thal, Ex- tra Nuclear, Caudate	13, 45, 47	R	18	12	12	5.79 (847)*
Thal., extra Nuclear, Pul- vinar	undefiniert	R	26	-32	16	5.29 (41)*
MidFG	21	R	62	-46	-8	5.08 (21)*
Cun	17, 18, 23	R	8	-78	6	4.97 (21)

Anmerkungen: Als signifikant aktiviert werden die Voxel betrachtet, welche die statistische Schwelle von  $\alpha = .05$  (FWE korrigiert für multiple Vergleiche) nicht überschreiten. Es werden die Talairach-Koordinaten der lokalen Maxima der signifikant aktivierten Cluster dargestellt und deren Lokalisation im Gehirn hinsichtlich Hemisphäre, Kortexregion und damit verbundenem Brodmann Areal. Zusätzlich werden die T-Werte der lokalen Maxima angegeben und – in Klammern – die Clustergrößen anhand der Anzahl der aktivierten Voxel. Mit Sternchen sind Cluster mit mehreren lokalen Maxima markiert. Abkürzungen: CiG = Gyrus cinguli, Cun = Cuneus, Prec = Precuneus, FG = Gyrus fusiformis, GL = Gyrus lingualis, AnG = Gyrus angularis, IFG = Gyrus frontalis inferior, SFG = Gyrus frontalis superior, MFG = Gyrus frontalis medius, MidFG = medialer Gyrus frontalis, IPL = Lobulus parietalis inferior, SPL = Lobulus parietalis superior, ITG = Gyrus temporalis inferior, STG = Gyrus temporalis superior, Nuc. Cau. = Nucleus caudatus, Nuc. Lent. = Nucleus lentiformis, Nucleus lateral Ventral, PoCeG = Gyrus postcentralis, PreCeG = Gyrus präcentralis, PC = posterior cingulate, Thal = Thalamus.

#### 4.4.1.2.1.3 2-Back > 0-Back / MCI

Zu den aktivierten Clustern in der Gruppe der a-MCI-Patienten gehörten Bereiche des Gyrus frontalis medius, Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis inferior, des medialen Gyrus frontalis, Gyrus cinguli, Gyrus precentralis sowie des Lobulus parietalis inferior, Lobulus parietalis superior, Precuneus und des linken Gyrus supramarginalis.



**Abbildung 4.9** Eine bildliche Darstellung der aktivierten kortikalen Regionen in der Gruppe der a-MCI-Patienten ( $p < 0.05$  (FWE korrigiert)).

**Tabelle 4.15** Aktivierte Areale in der Gruppe der *a*-MCI-Patienten

Region	Brodmanna- reale	Hemisphäre	MNI- Koordinaten			z-Werte der Maxima (Clustergröße in Anzahl der Voxel)
			x	y	z	
<b>IPL, SPL, SMG</b>	7, 40	L	-46	-54	50	6.62 (379)*
<b>MiFG, SFG, Sub-Gyral, Pre- CeG</b>	6, 8	R	30	-8	54	5.76 (418)*
<b>MidFG, PreCeG</b>	9	L	-46	26	34	5.61 (99)
<b>MFG, SFG, CiG</b>	6L, 8L/R, 32L/R	L/R	8	22	50	5.54 (254)*
<b>MidFG, Ifg, PreCeG</b>	6, 8, 9	L	-52	6	42	5.45 (129)*
<b>Extra nuclear</b>	undefiniert	L	-20	-4	22	5.44 (35)
<b>MidFG, PreCeG</b>	6	L	-34	-4	64	5.37 (104)*
<b>MidFG, SFG</b>	9, 10	R	44	36	32	5.29 (160)*
<b>SPL, Prec</b>	7 L/R, 19 L	L/R	-16	-72	58	5.29 (240)*
<b>MidFG</b>	10	L	-40	52	14	5.17 (26)
<b>MidFG, PreCeG</b>	6	L	-26	-8	52	5.03 (38)*
<b>IFG</b>	44, 45	L	-52	10	24	5.01 (35)
<b>MidGF, SFG</b>	6	L	-22	8	62	4.98 (20)*

Anmerkungen: Als signifikant aktiviert werden die Voxel betrachtet, welche die statistische Schwelle von  $\alpha = .05$  (FWE korrigiert für multiple Vergleiche) nicht überschreiten. Es werden die Talairach-Koordinaten der lokalen Maxima der signifikant aktivierten Cluster dargestellt und deren Lokalisation im Gehirn hinsichtlich Hemisphäre, Kortexregion und damit verbundenem Brodmann Areal. Zusätzlich werden die T-Werte der lokalen Maxima angegeben und – in Klammern – die Clustergrößen anhand der Anzahl der aktivierten Voxel. Mit Sternchen sind Cluster mit mehreren lokalen Maxima markiert. Abkürzungen: CiG = Gyrus cinguli, Cun = Cuneus, Prec = Precuneus, FG = Gyrus fusiformis, GL= Gyrus lingualis, AnG = Gyrus angularis, IFG = Gyrus frontalis inferior, SFG = Gyrus frontalis superior, MFG =

Gyrus frontalis medius, MidFG = medialer Gyrus frontalis, IPL = Lobulus parietalis inferior, SPL = Lobulus parietalis superior, ITG = Gyrus temporalis inferior, STG = Gyrus temporalis superior, Nuc. Cau. = Nucleus caudatus, Nuc. Lent. = Nucleus lentiformis, Nucleus lateral Ventral, PoCeG = Gyrus postcentralis, PreCeG = Gyrus präcentralis, PaCeG = Gyrus paracentralis, SMG= Gyrus supramarginalis, PC = posterior cingulate, Thal = Thalamus.

#### *4.4.1.2.2 Aktivierung innerhalb der Untergruppen im Bezug auf Gen-Status*

Da in den Gruppenvergleichen keine signifikanten Unterschiede in der neuronalen Aktivierung gezeigt haben und die Gruppen hinsichtlich des genetischen Status aus den Großgruppen gebildet wurden, wurde auf die Darstellung der Ergebnisse der Kontraste:

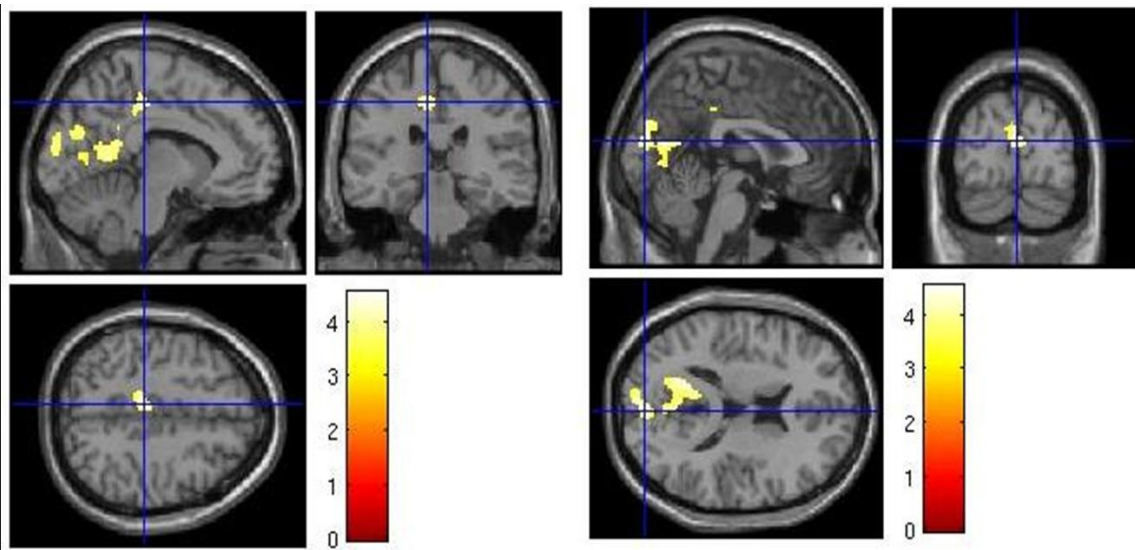
2-Back > 0-Back | KON\_E3, 2-Back > 0-Back | KON\_E4, 2-Back > 0-Back | MCI\_E3 sowie 2-Back > 0-Back | MCI\_E4 verzichtet.

#### *4.4.1.2.3 Resultate der Gruppenvergleiche*

Im Folgenden wird auf die signifikanten Gruppenunterschiede in der neuronalen Aktivierung zwischen den Gruppen eingegangen. Dabei ist anzumerken, dass nur die Resultate besprochen werden, die zu signifikanten Unterschieden geführt haben bzw. bei denen Tendenzen auftraten, die für die Fragestellung vom Interesse sind.

##### *4.4.1.2.3.1 (2-Back > 0-Back / KONalt) > (2-Back > 0-Back / KONjung)*

Die älteren gesunden Probanden zeigten im Vergleich zu den jüngeren Personen signifikant höhere bilaterale Aktivierung im Bereich des Cuneus, Precuneus sowie des posterioren cingulären Kortex (PC), Gyrus lingualis, Gyrus occipitalis medius, und Gyrus paracentralis.



*Abbildung 4.10 Sagittale, koronale und axiale Ansicht der aktivierten Areale bei älteren gesunden Erwachsenen im Vergleich zu den jungen Probanden (links: BA 31, rechts: BA 29 und 30). Die Farben kodieren die T-Werte. Linke Kortexareale sind links in den Bildern abgebildet.*

*Tabelle 4.16 Aktivierte Gebiete in der Gruppe der älteren gesunden Personen im Vergleich zu den jüngeren Probanden*

Region	Brodmannareale	Hemisphäre	MNI-Koordinaten			z-Werte der Maxima (Clustergröße in Anzahl der Voxel)
			x	y	z	
<b>CiG, PaCeG</b>	31	L/R	-8	-26	46	4.17 (279)*
<b>Cun., Prec, PC, GL, Sub-Gyral, MidOG</b>	7L, 17, 18, 19, 23, 29L, 30, 31	L/R	2	-86	16	4.10 (1092)*



Anmerkungen: Als signifikant aktiviert werden die Voxel betrachtet, welche die statistische Schwelle von  $\alpha = .001$  (unkorrigiert) nicht überschreiten. Es werden die Talairach-Koordinaten der lokalen Maxima der signifikant aktivierten Cluster dargestellt und deren Lokalisation im Gehirn hinsichtlich Hemisphäre, Kortexregion und damit verbundenem Brodmann Areal. Zusätzlich werden die T-Werte der lokalen Maxima angegeben und – in Klammern – die Clustergrößen anhand der Anzahl der aktivierten Voxel. Mit Sternchen sind Cluster mit mehreren lokalen Maxima markiert. Abkürzungen: CiG = Gyrus cinguli, Cun = Cuneus, Prec = Precuneus, GL= Gyrus lingualis, MidOG = Gyrus occipitalis medius, PaCeG = Gyrus paracentralis,

#### 4.4.1.2.3.2 (2-Back > 0-Back / KONalt) > (2-Back > 0-Back / MCI)

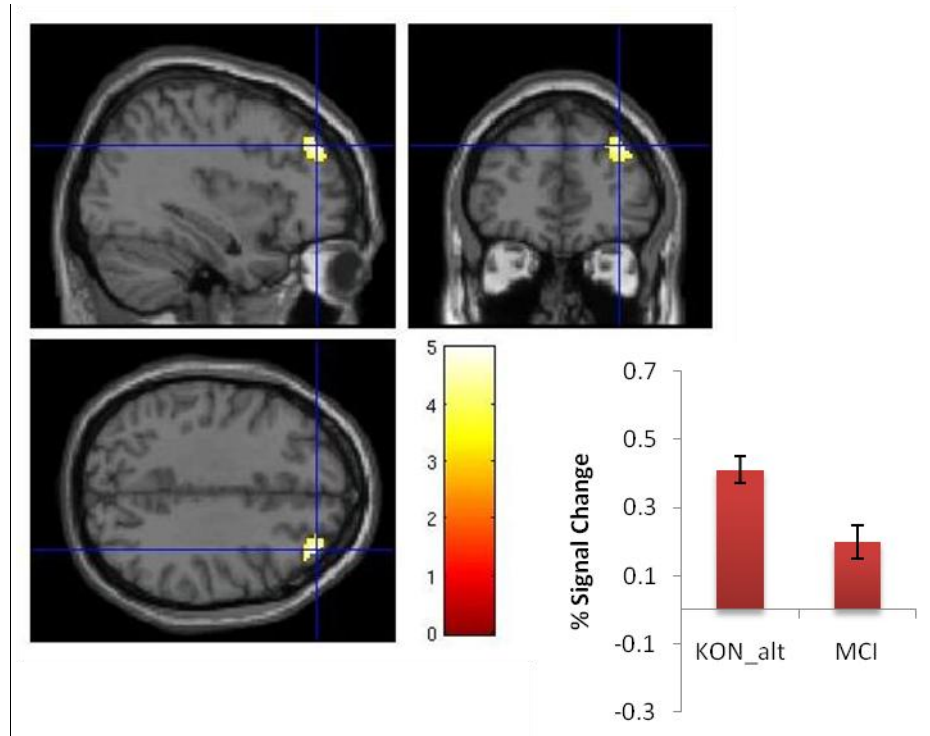
Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der älteren gesunden Erwachsenen und a-MCI-Patienten. Allerdings zeigte sich bei einem unkorrigierten T-Wert von 3 der Bereich des rechten Gyrus frontalis superior sowie Gyrus frontalis medius als signifikant (vgl. Tabelle 4.17 ). Daher wurde in dieser Region eine *Region-of-Interest*-Analyse durchgeführt. Die ROI wurde als eine Sphere mit dem Radius von 10 mm gebildet. Zu methoden jak to zreobilam zu genaueren Analyse dieses clusters wurde noch eine genauere Analyse durchgeführt.

**Tabelle 4.17 Aktivierte Gebiete in der Gruppe der gesunden älteren erwachsenen im Vergleich zu den a-MCI-Patienten**

Region	Brodmannareale	Hemisphäre	MNI-Koordinaten			z-Werte der Maxima (Clustergröße in Anzahl der Voxel)
			x	y	z	
<b>SFG, MidFG</b>	9, 10	R	36	44	36	4.41 (159)

Anmerkungen: Als signifikant aktiviert werden die Voxel betrachtet, welche die statistische Schwelle von  $T = 3$  (unkorrigiert) nicht überschreiten. Es werden die Talairach-Koordinaten der lokalen Maxima der signifikant aktivierten Cluster dargestellt und deren Lokalisation im Gehirn hinsichtlich Hemisphäre, Kortexregion und damit verbundenem Brodmann Areal. Zusätzlich werden die T-Werte der lokalen Ma-

xima angegeben und – in Klammern – die Clustergrößen anhand der Anzahl der aktivierten Voxel. Abkürzungen: MidFG = medialer Gyrus frontalis, SFG = Gyrus frontalis superior.

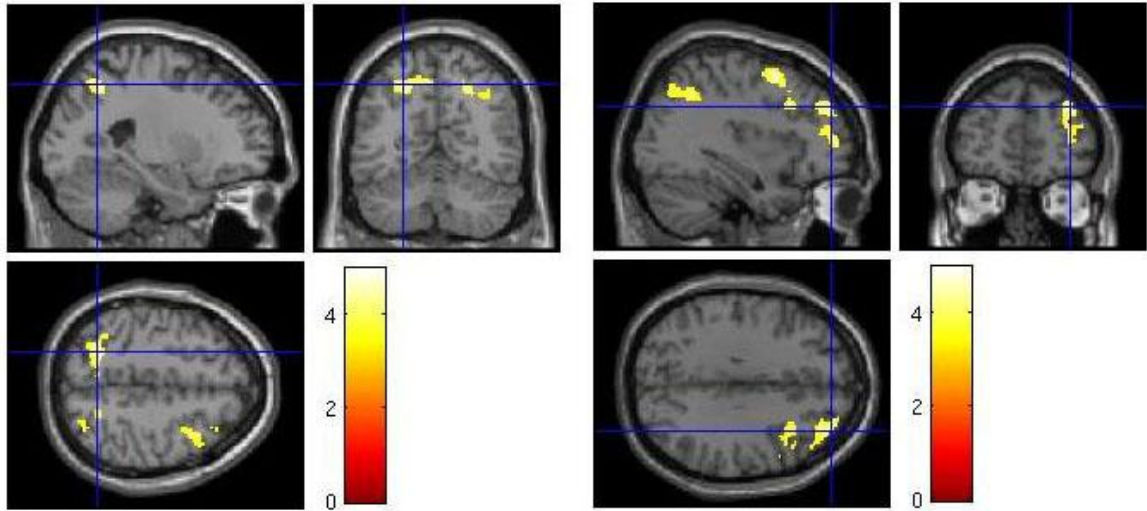


**Abbildung 4.11** Sagittale, koronale und axiale Ansicht der aktivierten Areale bei älteren gesunden Erwachsenen im Vergleich zu den a-MCI-Patienten (BA 9, 10). Die Farben kodieren die T-Werte. Linke Kortexareale sind links in den Bildern abgebildet. rechts: Prozentuale Signaländerung im Bereich des rechten Gyrus frontalis superior. Fehlerindikatoren repräsentieren SEM.

#### 4.4.1.2.3.3 (2-Back > 0-Back / Healthy) > (2-Back > 0-Back / MCI low performance)

Der Vergleich der gesunden Kontroll-Gruppe mit den a-MCI-low-performers ergab signifikante Unterschiede in der kortikalen Aktivierung in dem Bereich des rechten Gyrus frontalis inferior und Gyrus frontalis superior, bilateral im Precuneus, im rechten Gyrus frontalis medius, bilateral in Lobulus parietalis inferior, Lobulus parietalis supe-

rior, Gyrus supramarginalis sowie Gyrus angularis. Die erhöhte Aktivierung in diesen Bereichen trat zugunsten der gesunden älteren Erwachsenen.



**Abbildung 4.11** Sagittale, koronale und axiale Ansicht der aktivierten Areale bei älteren gesunden Erwachsenen im Vergleich zu den a-MCI-low-performers (links: superior-inferioren parietaler Kortex, rechts: Gyrus frontalis medius). Die Farben kodieren die T-Werte. Linke Kortexareale sind links in den Bildern abgebildet.

**Tabelle 4.18 Aktivierte Gebiete in der Gruppe der älteren gesunden Probanden im Vergleich zu den *a-MCI-low-performers***

Region	Brodmannareale	Hemisphäre	MNI-Koordinaten			z-Werte der Maxima (Clustergröße in Anzahl der Voxel)
			x	y	z	
MidFG	6, 8	R	36	6	54	4.51 (224)*
Prec, SPL, IPL	7, 19, 40	L	-24	-60	50	4.27 (352)*
MidFG, SFG	9, 10, 46	R	36	48	32	4.14 (457)*
SPL, IPL, Prec, SMG, AnG	7, 19, 39, 40	R	24	-58	46	4.08 (343)*
MidFG, IFG	8, 9, 45, 46	R	52	18	24	4.05 (319)*

Anmerkungen: Als signifikant aktiviert werden die Voxel betrachtet, welche die statistische Schwelle von  $\alpha = .001$  (unkorrigiert) nicht überschreiten. Es werden die Talairach-Koordinaten der lokalen Maxima der signifikant aktivierten Cluster dargestellt und deren Lokalisation im Gehirn hinsichtlich Hemisphäre, Kortexregion und damit verbundenem Brodmann Areal. Zusätzlich werden die T-Werte der lokalen Maxima angegeben und – in Klammern – die Clustergrößen anhand der Anzahl der aktivierten Voxel. Mit Sternchen sind Cluster mit mehreren lokalen Maxima markiert. Abkürzungen: Prec = Precuneus, MidFG = medialer Gyrus frontalis, IPL = Lobulus parietalis inferior, SPL = Lobulus parietalis superior, SFG = Gyrus frontalis superior, ITG = Gyrus temporalis inferior, SMG= Gyrus supramarginalis,

#### 4.4.2 Ergebnisse des Augenbewegungsparadigmas

Um die neuronale Korelate der Inhibition zu erforschen, wurde die kortikale Aktivierung der Probanden während Bearbeitung der Augenbewegungsaufgaben gemessen. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser fMRI-Messung dargestellt. Es werden nur die

Kontraste präsentiert, die signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen sowie in den Gruppenvergleichen ergaben. Zudem werden die Resultate dargestellt, die für die Fragestellung der Arbeit vom Interesse sind.

#### *4.4.2.1 Verhaltensdaten*

Die Messung der Augenbewegungsdaten während der fMRI-Messung erwies sich bedauerlicherweise bei einer großen Zahl der Probanden als nicht erfolgreich. So gab es vor allem in der Gruppe der älteren Erwachsenen und a-MCI-Patienten anatomische Faktoren, die das Anbringen vom Eye-Tracker erschwerten bzw. nicht möglich machten. Zudem ging bei einem Teil der Probanden das Signal aufgrund der minimalen Kopfbewegungen verloren. Außerdem traten nach längerer Messzeit die Signaldriften, die jedoch nicht linear verliefen und sich nicht rausfiltern liessen. So diente die Aufzeichnung der okulomotorischen Daten bei den meisten Probanden eher der Kontrolle, ob sie die Sakkaden ausführen. Daher wurde auf die Auswertung der wenigen Augenbewegungsdaten, die während der fMRI-Messung erhoben wurden, verzichtet.

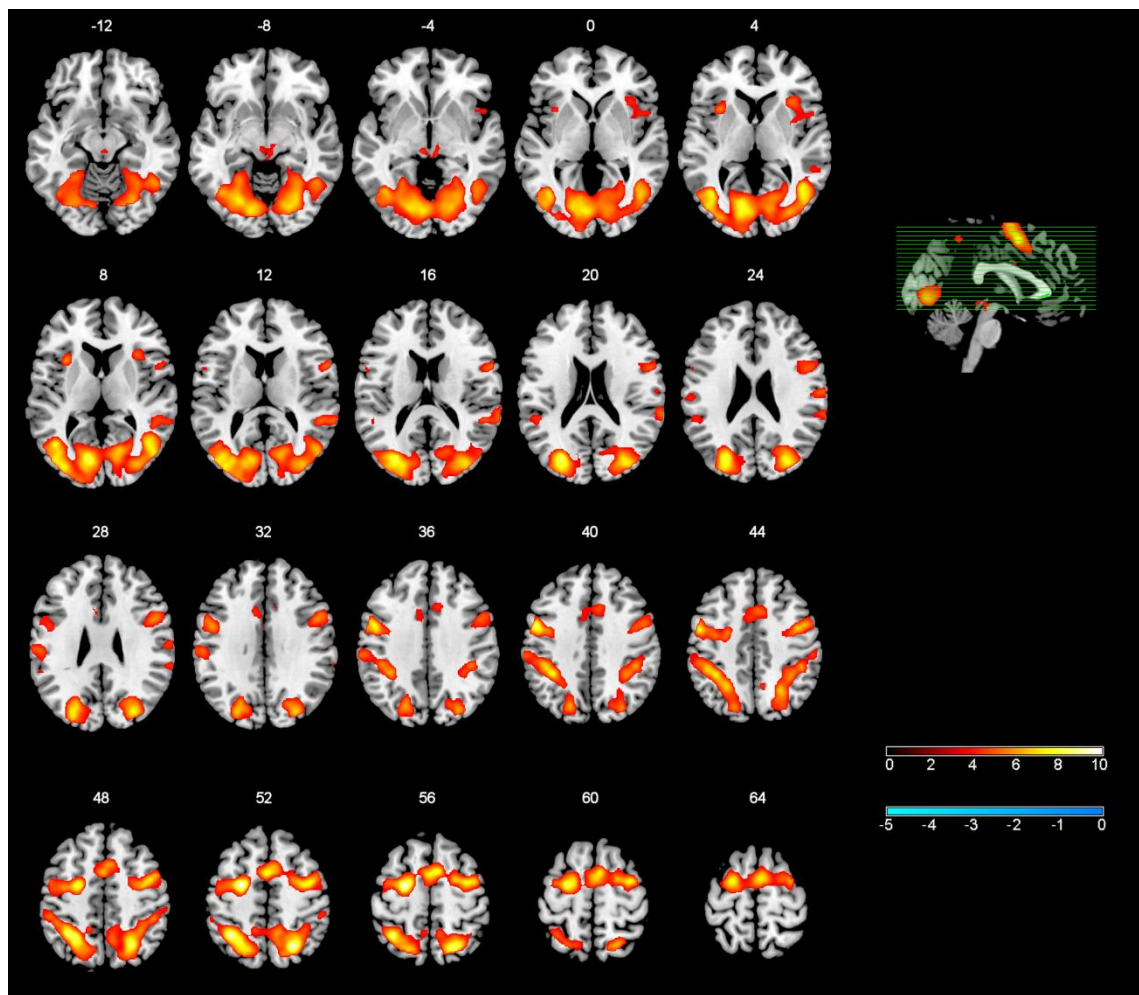
#### *4.4.2.2 Funktionelle Daten*

##### *4.4.2.2.1 Ergebnisse innerhalb der Gruppen*

##### *4.4.2.2.1.1 Ergebnisse der Kontraste in der Gruppe der jungen gesunden Probanden*

##### *4.4.2.2.1.1.1 Pro-Sakkaden > Fixation / KONjung*

Die kortikale Repräsentation der sakkadischen Augenbewegungen im Vergleich zur Kontrollbedingung (Fixation) zeigte sich in folgenden Hirnarealen als signifikant unterschiedlich: bilateral im Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis medius, Lobulus parietalis superior und inferior, in supplementären motorischen Arealen, in Gyrus lingualis, Gyrus precentralis, Gyrus supramarginalis, Gyrus temporalis medius, in inferiorer Operculum sowie in Gyrus occipitalis medius und superior.



*Abbildung 4.12 Aktivierte Gebiete bei jungen Kontrollpersonen beim Ausführen der sakkadischen Augenbewegungen ( $p < 0,05$  (FWE korrigiert)).*

**Tabelle 4.19** *Aktivierte Gebiete bei jungen Kontrollpersonen beim Ausführen der sakkadischen Augenbewegungen*

Region	Brodmanna- reale	He- misphäre	MNI- Koordinaten			z-Werte der Maxi- ma (Cluster- größe in Anzahl der Voxel)
			x	y	z	
<b>SFG, MidFG, PreCeG</b>	6	L	-24	-6	52	7,56 (505)*
<b>IPL, SPL</b>	7, 40	L	-34	-52	52	7,32 (863)*
<b>SPL, IPL, Prec, AnG</b>	7	R	24	-62	52	7,30 (580)*
<b>MidOG, GL SOG, Cal</b>	18 L/R, 19 L	L/R	-28	-76	22	6,79 (3544)*
<b>PreCeG</b>	6, 9	L	-50	0	40	6,69 (224)*
<b>SMA</b>	6 L/R, 32 L	L/R	6	6	58	6,54 (414)*
<b>PreCeG, MidFG, SFG</b>	6	R	34	-2	60	6,44 (432)*
<b>MidOG, MidTG, SOG</b>	19, 37, 39	R	30	-78	26	6,38 (1124)*
<b>SMG, IPL</b>	40	R	40	-36	38	5,29 (41)*
<b>PreCeG, PaOpIFG</b>	9	R	48	8	30	5,14 (35)

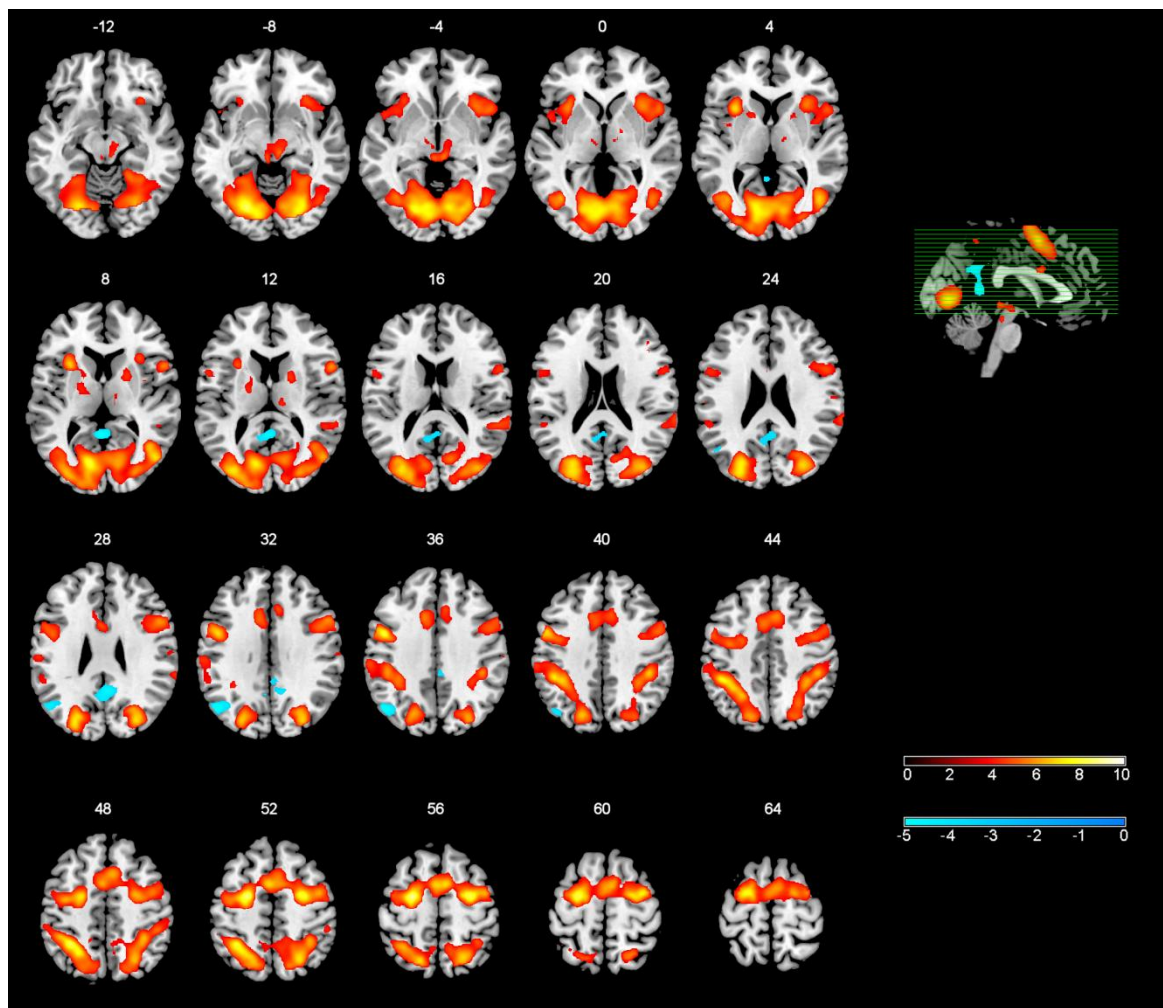
Anmerkungen: Als signifikant aktiviert werden die Voxel betrachtet, welche die statistische Schwelle von  $\alpha = .05$  (korrigiert für multiple Vergleiche) nicht überschreiten. Es werden die Talairach-Koordinaten der lokalen Maxima der signifikant aktivierten Cluster dargestellt und deren Lokalisation im Gehirn hinsichtlich Hemisphäre, Kortexregion und damit verbundenem Brodmann Areal. Mit Sternchen sind Cluster mit mehreren lokalen Maxima markiert. Zusätzlich werden die T-Werte der lokalen Maxima angegeben und – in Klammern – die Clustergrößen anhand der Anzahl der aktivierten Voxel. Abkürzungen für anatomische Strukturen: CiG = Gyrus cinguli, Cun = Cuneus, Prec = Precuneus, FG = Gyrus fusiformis, GL = Gyrus lingualis, AnG = Gyrus angularis, IFG = Gyrus frontalis inferior, SFG = Gyrus frontalis superior, MFG = medialer Gyrus frontalis, MidFG = Gyrus frontalis medius, IPL = Lobulus parietalis inferior, SPL = Lobulus parietalis superior, ITG = Gyrus temporalis inferior, STG = Gyrus temporalis superior, MidTG

= Gyrus temporalis medius, PreCeG = Gyrus precentralis, PaCeG = Gyrus paracentralis, SMG= Gyrus supramarginalis, PC = posterior cingulate, Thal = Thalamus, IOG = Gyrus occipitalis inferior, MidOG = Gyrus occipitalis medius, Cal = Calcarine, SOG = Gyrus occipitalis superior, PaOpIFG = gyrus frontalis inferior pars opercularis, SMA = supplementary motor area

### *4.4.2.2.1.1.2 Anti-Sakkaden > Fixation / KONjung*

Während der Ausführung von Sakkaden wurden in der Gruppe der jüngeren Erwachsenen folgende Areale aktiv: bilaterale Bereiche des Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis medius, Gyrus lingualis, Gyrus occipitalis medius, , der supplementären motorischen Areale, Lobulus parietalis inferior und Lobulus parietalis superior, bilaterale prezentrale Areale, Insula, Calcarine, sowie der rechte Gyrus temporalis medius, Gyrus supramarginalis und Gyrus frontalis inferior pars opercularis.





*Abbildung 4.13 Aktivierte Gebiete bei jungen Kontrollpersonen beim Ausführen der Anti-Sakkaden ( $p < 0,05$  (FWE korrigiert)).*

**Tabelle 4.20** *Aktivierte Gebiete bei jungen Kontrollpersonen beim Ausführen der anti-sakkadischen Augenbewegungen*

Region	Brodmann- reale	He- misphäre	MNI- Koordinaten			z-Werte der Maxima (Clustergrö- ße in Anzahl der Voxel)
			x	y	z	
<b>SFL, PreCeG, MidFG</b>	6	L	-24	-6	56	7,02 (610)*
<b>GL, MidOG, Cal, SOG</b>	18 L/R, 19 L	L/R	-22	-74	-8	6, 78 (3604)*
<b>IPL, SPL</b>	7, 40	L	-32	-50	50	6,65 (754)*
<b>SFG, MidFG, Pre- CeG</b>	6	R	28	-6	56	6,63 (472)*
<b>PreCeG</b>	6,9	L	-48	2	36	6,54 (187)*
<b>Insula</b>	13	L	-32	16	6	6,04 (91)
<b>MidTG</b>	19, 37, 39	R	48	-70	8	5,97 (208)*
<b>SPL, IPL, SMG</b>	7, 40	R	24	-62	54	5,95 (479)*
<b>SMA</b>	6 L/R, 32 L/R	L/R	-4	6	54	5,92 (442)*
<b>MidOG, SOG</b>	19	R	30	-78	28	5,91 (470)*
<b>PaOpIFG, PreCeG</b>	9	R	52	12	30	5,22 (40)
<b>Insula</b>	13, 47	R	34	20	0	5,06 (46)

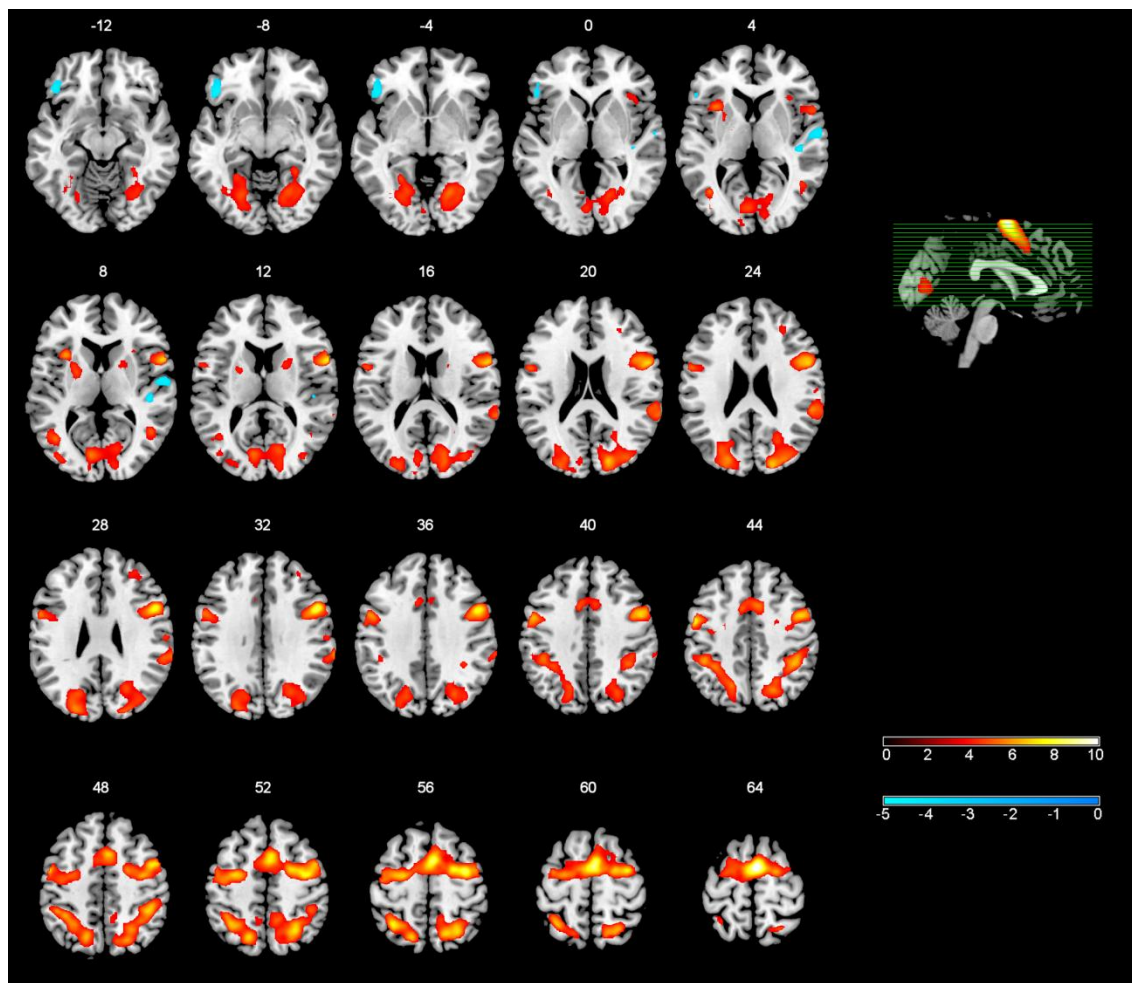
Anmerkungen: Als signifikant aktiviert werden die Voxel betrachtet, welche die statistische Schwelle von  $\alpha = .05$  (korrigiert für multiple Vergleiche) nicht überschreiten. Es werden die Talairach-Koordinaten der lokalen Maxima der signifikant aktivierten Cluster dargestellt und deren Lokalisation im Gehirn hinsichtlich Hemisphäre, Kortexregion und damit verbundenem Brodmann Areal. Zusätzlich werden die T-Werte der lokalen Maxima angegeben und – in Klammern – die Clustergrößen anhand der Anzahl der aktivierten Voxel. Mit Sternchen sind Cluster mit mehreren lokalen Maxima markiert. Abkürzungen für anatomische Strukturen: CiG = Gyrus cinguli, Cun = Cuneus, Prec = Precuneus, FG = Gyrus fusiformis, GL= Gyrus lingualis, AnG = Gyrus angularis, IFG = Gyrus frontalis inferior, SFG = Gyrus frontalis superior, MFG = medialer Gyrus frontalis, MidFG = Gyrus frontalis medius, IPL = Lobulus parietalis inferior, SPL

= Lobulus parietalis superior, ITG = Gyrus temporalis inferior, STG = Gyrus temporalis superior, MidTG = Gyrus temporalis medius Nuc. Cau. = Nucleus caudatus, Nuc. Lent. = Nucleus lentiformis, Nucleus lateral Ventral, PoCeG = Gyrus postcentralis, PreCeG = Gyrus precentralis, PaCeG = Gyrus paracentralis, SMG = Gyrus supramarginalis, PC = posterior cingulate, Thal = Thalamus, IOG = Gyrus occipitalis inferior, MidOG = Gyrus occipitalis medius, Cal = Calcarine, SOG = Gyrus occipitalis superior, PaOpIFG = Gyrus frontalis inferior pars opercularis, SMA = supplementary motor area

### *4.4.2.2.1.2 Ergebnisse der Kontraste in der Gruppe der älteren gesunden Probanden*

#### *4.4.2.2.1.2.1 Pro-Sakkaden > Fixation / KONalt*

Bei der Ausführung von Pro-Sakkaden wurden in der Gruppe der älteren gesunden Personen bilateral Bereiche des Lobulus parietalis superior, Lobulus parietalis inferior, Gyrus precentralis, der supplementären motorischen Areale und des Gyrus occipitalis superior sowie Bereiche des rechten Gyrus frontalis inferior pars opercularis, Gyrus supramarginalis und Cuneus. Zudem waren der linke Gyrus occipitalis medius, Precuneus und der linke Bereich der Insula aktiv.



*Abbildung 4.14 Aktivierte Gebiete bei älteren Kontrollpersonen beim Ausführen der sakkadischen Augenbewegungen ( $p < 0,05$  (FWE korrigiert)).*

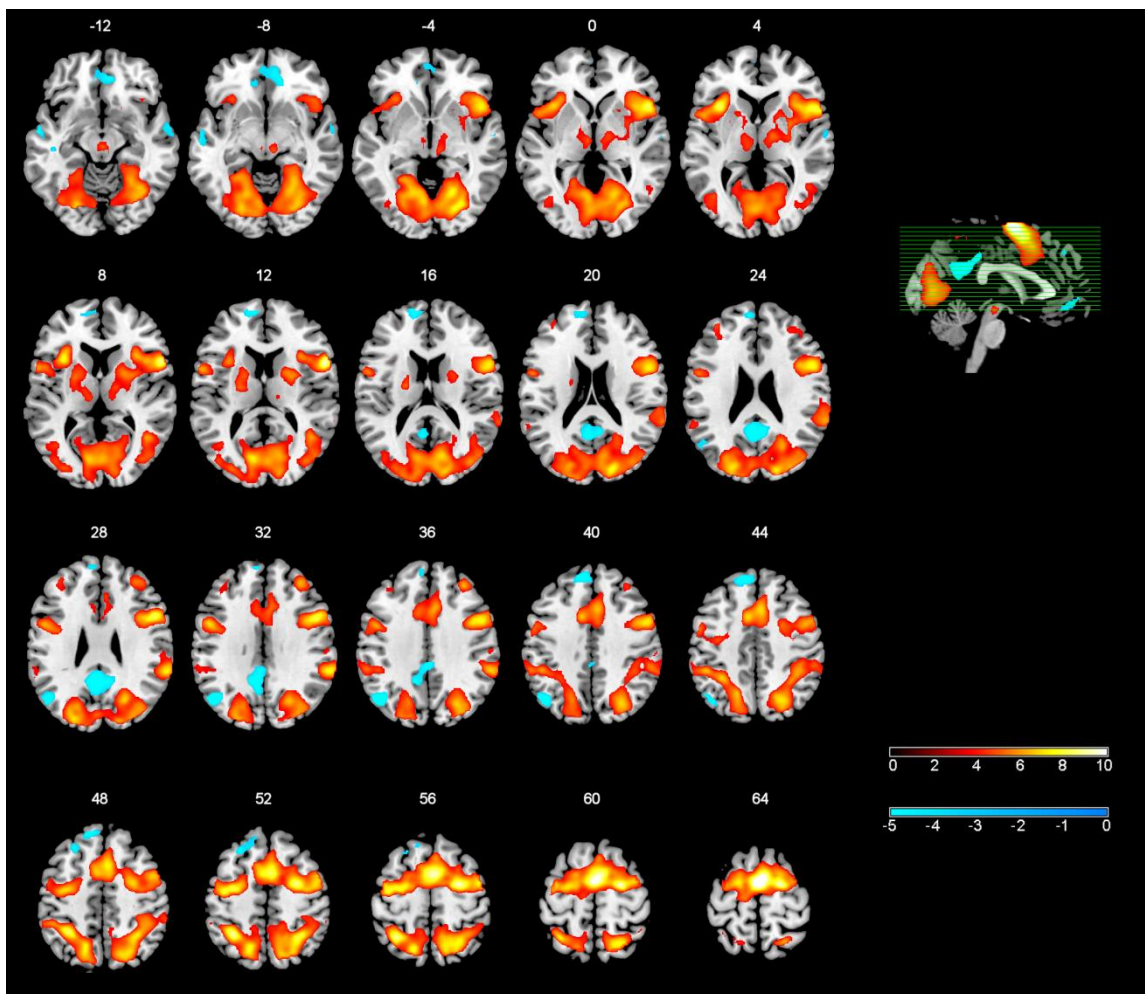
**Tabelle 4.21** *Aktivierte Gebiete bei gesunden älteren Probanden beim Ausführen der sakkadischen Augenbewegungen*

Region	Brodmanna- reale	He- misphäre	MNI-Koordinaten			z-Werte der Maxima (Clustergröße in Anzahl der Voxel)
			x	y	z	
<b>PreCeG, SMA, PaOpIFG MidFG, SFG IPL, SPL SPL SPL, Prec IPL, SMG SOG, Cun Insula SOG, MidOG</b>	6 L/R, 9 R, 44 R	L/G	2	0	66	7,66 (2045)*
	7, 40	L	-34	-54	56	6,13 (257)*
	7	R	26	-58	54	6,10 (301)*
	7	L	-16	-66	54	5,96 (110)
	40	R	40	-42	46	5,92 (118)
	18, 19, 31	R	18	-84	22	5,81 (109)*
	13	L	-34	16	6	5,37 (20)
	7, 18, 19, 31	L	-22	-84	26	5,17 (39)

Anmerkungen: Als signifikant aktiviert werden die Voxel betrachtet, welche die statistische Schwelle von  $\alpha = .05$  (korrigiert für multiple Vergleiche) nicht überschreiten. Es werden die Talairach-Koordinaten der lokalen Maxima der signifikant aktivierten Cluster dargestellt und deren Lokalisation im Gehirn hinsichtlich Hemisphäre, Kortexregion und damit verbundenem Brodmann Areal. Zusätzlich werden die T-Werte der lokalen Maxima angegeben und – in Klammern – die Clustergrößen anhand der Anzahl der aktivierten Voxel. Mit Sternchen sind Cluster mit mehreren lokalen Maxima markiert. Abkürzungen für anatomische Strukturen: CiG = Gyrus cinguli, Cun = Cuneus, Prec = Precuneus, FG = Gyrus fusiformis, GL = Gyrus lingualis, AnG = Gyrus angularis, IFG = Gyrus frontalis inferior, SFG = Gyrus frontalis superior, MFG = medialer Gyrus frontalis, MidFG = Gyrus frontalis medius, IPL = Lobulus parietalis inferior, SPL = Lobulus parietalis superior, ITG = Gyrus temporalis inferior, STG = Gyrus temporalis superior, MidTG = Gyrus temporalis medius Nuc. Cau. = Nucleus caudatus, Nuc. Lent. = Nucleus lentiformis, Nucleus lateral Ventral, PoCeG = Gyrus postcentralis, PreCeG = Gyrus precentralis, PaCeG = Gyrus paracentralis, SMG = Gyrus supramarginalis, PC = posterior cingulate, Thal = Thalamus, IOG = Gyrus occipitalis inferior, MidOG = Gyrus occipitalis medius, Cal = Calcarine, SOG = Gyrus occipitalis superior, PaOpIFG = gyrus frontalis inferior pars opercularis, SMA = supplementary motor area

4.4.2.2.1.2.2 *Anti-Sakkaden > Fixation / KONalt*

Ausführung der Anti-Sakkaden führte bei älteren gesunden Personen zu der Aktivierung bilateral in Bereichen der supplementären motorischen Arealen, des Gyrus frontalis inferior pars opercularis, Gyrus lingualis, Gyrus precentralis, Lobulus parietalis superior und der Insula. Zudem war der rechte Gyrus supramarginalis, Gyrus frontalis medius, Gyrus temporalis medius und Putamen aktiv.



**Abbildung 4.15** *Aktivierte Gebiete bei älteren Kontrollpersonen beim Ausführen der Anti-Sakkaden ( $p < 0,05$  (FWE korrigiert)).*

**Tabelle 4.22** *Aktivierte Gebiete bei älteren gesunden Kontrollpersonen beim Ausführen der anti-sakkadischen Augenbewegungen*

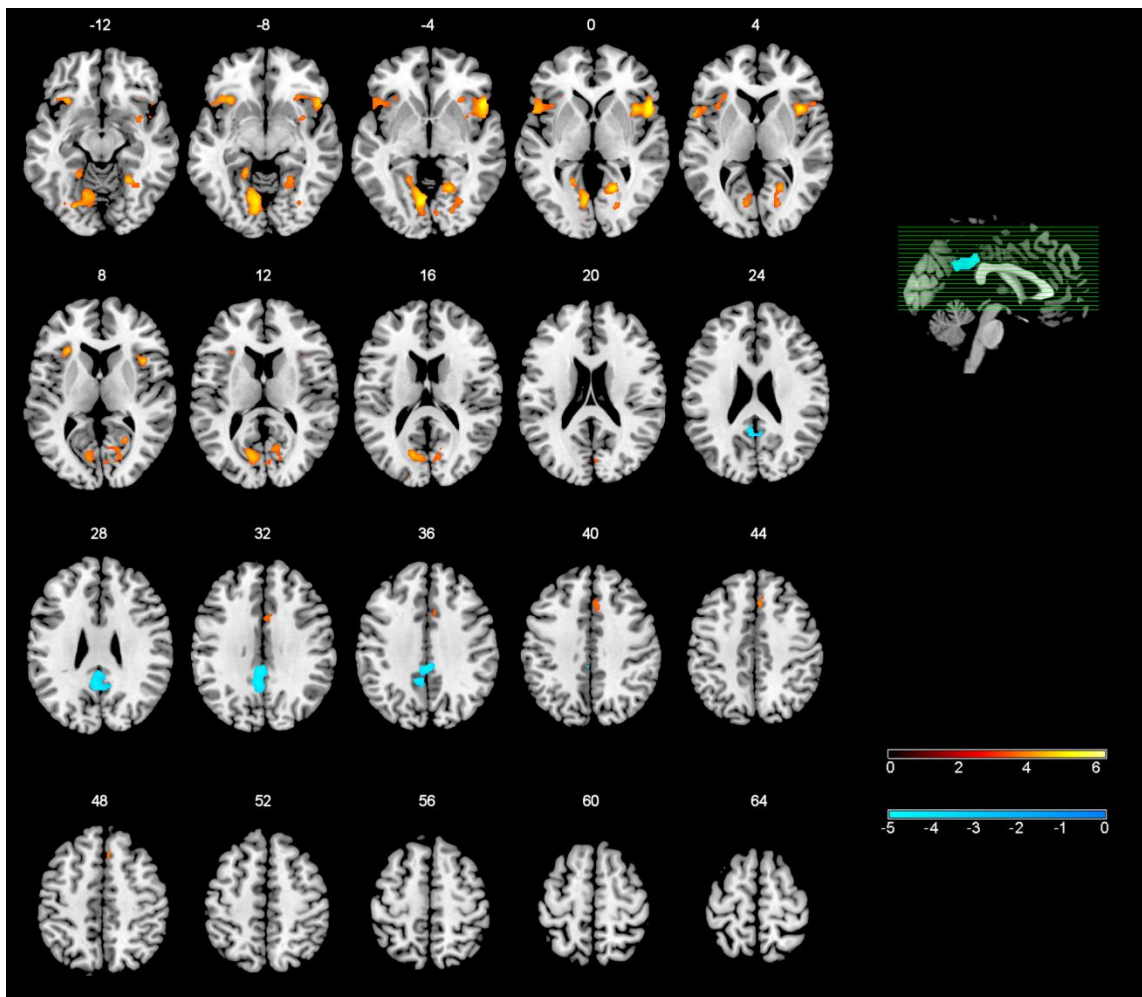
Region	Brodmannareale	Hemisphäre	MNI-Koordinaten			z-Werte der Maxima (Clustergröße in Anzahl der Voxel)
			x	y	z	
<b>SMA, PaOpIFG, PreCeG, SFG, MidFG, Insula</b>	6 L/R, 9 R	L/R	0	-2	64	Inf (4695)*
<b>GL, SPL, SOG, Cal, MidOG</b>	7 L/R, 18 L/R, 19 L/R	L/R	-32	-52	56	7,06 (5941)*
<b>Insula, PreCeG, PaOpIFG</b>	6, 9, 13, 44	L	-34	16	6	6,78 (463)*
<b>SMG</b>	40	R	62	-40	30	6,29 (235)
<b>MidTG</b>	22, 39	R	42	-56	10	5,58(44)
<b>MidFG</b>	9, 10	R	32	40	36	5,56 (59)
<b>Putamen</b>		R	24	2	10	5,25 (60)

Anmerkungen: Als signifikant aktiviert werden die Voxel betrachtet, welche die statistische Schwelle von  $\alpha = .05$  (korrigiert für multiple Vergleiche) nicht überschreiten. Es werden die Talairach-Koordinaten der lokalen Maxima der signifikant aktivierten Cluster dargestellt und deren Lokalisation im Gehirn hinsichtlich Hemisphäre, Kortexregion und damit verbundenem Brodmann Areal. Zusätzlich werden die T-Werte der lokalen Maxima angegeben und – in Klammern – die Clustergrößen anhand der Anzahl der aktivierten Voxel. Abkürzungen für anatomische Strukturen: CiG = Gyrus cinguli, IFG = Gyrus frontalis inferior, SFG = Gyrus frontalis superior, MFG = medialer Gyrus frontalis, MidFG = Gyrus frontalis medius, IPL = Lobulus parietalis inferior, SPL = Lobulus parietalis superior, ITG = Gyrus temporalis inferior, STG = Gyrus temporalis superior, MidTG = Gyrus temporalis medius, PoCeG = Gyrus postcentralis, PreCeG = Gyrus precentralis, PaCeG = Gyrus paracentralis, SMG= Gyrus supramarginalis, PC = posterior cingulate, Thal = Thalamus, IOG = Gyrus occipitalis inferior, MidOG = Gyrus occipitalis medius, Cal = Calcarine, SOG = Gyrus occipitalis superior, PaOpIFG = gyrus frontalis inferior pars opercularis, SMA = supplementary motor area



4.4.2.2.1.2.3 *Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden / KONalt*

Bezüglich der sakkadischen Inhibition trat bei älteren Erwachsenen eine erhöhte neuronale Antwort bilateral im Bereich des supplementary motor area, Gyrus frontalis inferior pars opercularis, Gyrus precentralis, Insula, Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis medius, Gyrus occipitalis medius, Calcarine, Gyrus lingualis, Gyrus occipitalis superior sowie im rechten Gyrus supramarginalis, Gyrus temporalis medius und Putamen auf.



**Abbildung 4.16** Eine bildliche Darstellung der aktivierten kortikalen Regionen in der Gruppe der älteren gesunden Erwachsenen bei Anti-Sakkaden im Vergleich zu Pro-Sakkaden ( $p < 0.001$  (unkorrigiert)).



*Tabelle 4.23 Aktivierte Gebiete bei älteren gesunden Erwachsenen bei Anti-Sakkaden im Vergleich zu Pro-Sakkaden*

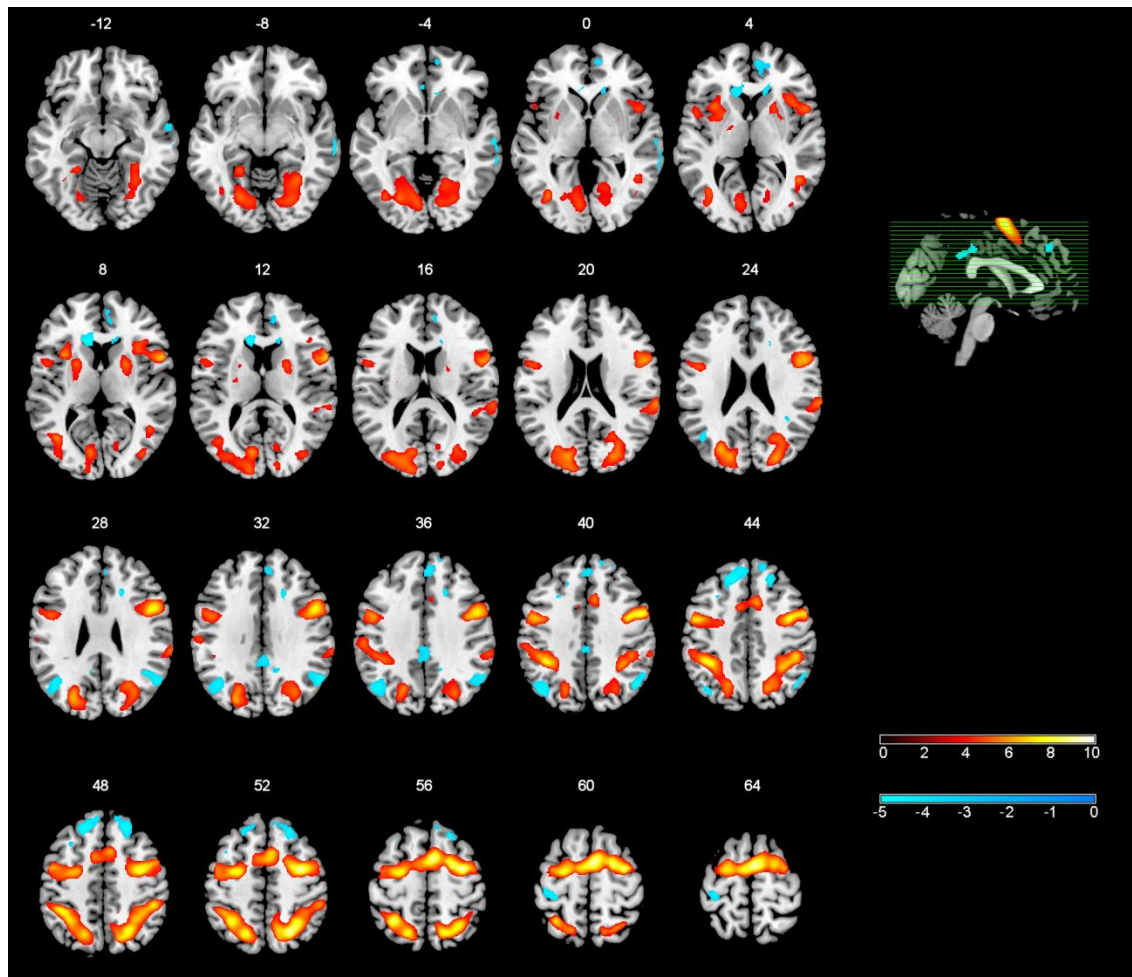
Region	Brodmanna- reale	He- misphäre	MNI- Koordinaten			z-Werte der Maxima (Clustergröße in Anzahl der Voxel)
			x	y	z	
<b>Insula, PaOpIFG OfIG, TrFG GL, FG</b>	13, 22, 47	R	52	18	-2	5,04 (866)*
	18 L/R, 19 L/R	L/R	-8	-70	-2	4,99 (2140)*
<b>Insula, PaOpIFG, TrFG, OfIG</b>	13, 47	L	-58	10	4	4,48 (649)*
<b>CiG, sMFG, SMA</b>	6 R, 8 R, 24 R, 32 R	L/R	6	30	50	3,82 (184)*

Anmerkungen: Als signifikant aktiviert werden die Voxel betrachtet, welche die statistische Schwelle von  $\alpha = .001$  (unkorrigiert) nicht überschreiten. Es werden die Talairach-Koordinaten der lokalen Maxima der signifikant aktivierten Cluster dargestellt und deren Lokalisation im Gehirn hinsichtlich Hemisphäre, Kortexregion und damit verbundenem Brodmann Areal. Zusätzlich werden die T-Werte der lokalen Maxima angegeben und – in Klammern – die Clustergrößen anhand der Anzahl der aktivierten Voxel. Mit Sternchen sind Cluster mit mehreren lokalen Maxima markiert. Abkürzungen für anatomische Strukturen: CiG = Gyrus cinguli, Cun = Cuneus, Prec = Precuneus, FG = Gyrus fusiformis, GL= Gyrus lingualis, AnG = Gyrus angularis, IFG = Gyrus frontalis inferior, SFG = Gyrus frontalis superior, MFG = medialer Gyrus frontalis, MidFG = Gyrus frontalis medius, IPL = Lobulus parietalis inferior, SPL = Lobulus parietalis superior, ITG = Gyrus temporalis inferior, STG = Gyrus temporalis superior, MidTG = Gyrus temporalis medius Nuc. Cau. = Nucleus caudatus, Nuc. Lent. = Nucleus lentiformis, Nucleus lateral Ventral, PoCeG = Gyrus postcentralis, PreCeG = Gyrus precentralis, PaCeG = Gyrus paracentralis, SMG= Gyrus supramarginalis, PC = posterior cingulate, Thal = Thalamus, IOG = Gyrus occipitalis inferior, MidOG = Gyrus occipitalis medius, Cal = Calcarine, SOG = Gyrus occipitalis superior, PaOpIFG = gyrus frontalis inferior pars opercularis, SMA = supplementary motor area, OfIG = Gyrus orbitofrontalis inferior, TrFG = Gyrus frontalis triangularis, sMFG = medialer Gyrus frontalis superior

#### 4.4.2.2.1.3 Ergebnisse der Kontraste in der Gruppe der a-MCI-Patienten

##### 4.4.2.2.1.3.1 Pro-Sakkaden > Fixation |MCI

In der Gruppe der a-MCI-Patienten bei der Ausführung von Pro-Sakkaden ließ sich eine Aktivierung bilateral in Bereichen der supplementären motorischen Areale sowie des Gyrus precentralis, Gyrus frontalis inferior, Gyrus frontalis superior, Lobulus parietalis inferior, Lobulus parietalis superior, Gyrus occipitalis medius und Gyrus occipitalis superior sowie im Bereich des rechten Precuneus beobachten.



**Abbildung 4.17** Aktivierte Gebiete bei a-MCI-Patienten beim Ausführen der sakkadischen Augenbewegungen ( $p < 0,05$  (FWE korrigiert)).

**Tabelle 4.24** *Aktivierte Gebiete bei a-MCI-Patienten beim Ausführen der sakkadischen Augenbewegungen*

Region	Brodmann- reale	He- misphäre	MNI- Koordinaten			z-Werte der Maxi- ma (Cluster- größe in Anzahl der Voxel)
			x	y	z	
<b>PreCeG, SMA, SFG, MidFG, PaOpIFG</b>	6 L/R, 9 R	L/R	32	-4	56	7,31 (2569)*
<b>SPL, IPL, Prec</b>	7, 40	R	22	-62	52	7,27 (789)*
<b>IPL, SPL</b>	7, 40	L	-32	-52	56	6,91 (782)*
<b>SOG, MidOG</b>	18, 31	L	-26	-74	26	5,48 (220)*
<b>SOG, MidOG</b>	31	R	26	-84	24	5,31 (46)

Anmerkungen: Als signifikant aktiviert werden die Voxel betrachtet, welche die statistische Schwelle von  $\alpha = .05$  (korrigiert für multiple Vergleiche) nicht überschreiten. Es werden die Talairach-Koordinaten der lokalen Maxima der signifikant aktivierten Cluster dargestellt und deren Lokalisation im Gehirn hinsichtlich Hemisphäre, Kortexregion und damit verbundenem Brodmann Areal. Zusätzlich werden die T-Werte der lokalen Maxima angegeben und – in Klammern – die Clustergrößen anhand der Anzahl der aktivierten Voxel. Mit Sternchen sind Cluster mit mehreren lokalen Maxima markiert. Abkürzungen für anatomische Strukturen: SFG = Gyrus frontalis superior, MFG = medialer Gyrus frontalis, MidFG = Gyrus frontalis medius, IPL = Lobulus parietalis inferior, SPL = Lobulus parietalis superior, ITG = Gyrus temporalis inferior, STG = Gyrus temporalis superior, MidTG = Gyrus temporalis medius, PreCeG = Gyrus precentralis, PaCeG = Gyrus paracentralis, SMG = Gyrus supramarginalis, PC = posterior cingulate, Thal = Thalamus, IOG = Gyrus occipitalis inferior, MidOG = Gyrus occipitalis medius, Cal = Calcarine, SOG = Gyrus occipitalis superior, PaOpIFG = gyrus frontalis inferior pars opercularis, SMA = supplementary motor area

#### 4.4.2.2.1.3.2 Anti-Sakkaden > Fixation /MCI

Während Ausführung der Antisakkaden zeigte sich bei a-MCI-Patienten Aktivierung bilateral in den supplementären motorischen Arealen, sowie im Bereich des Gyrus precentralis, Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis inferior pars opercularis, Gyrus lingualis, Lobulus parietalis inferior, Lobulus parietalis superior, Gyrus fusiformis, Gyrus occipitalis superior, Gyrus occipitalis medius und Putamen sowie im Bereich des rechten Gyrus frontalis medius und Precuneus und im Bereich des linken Rolandic Operculum und der Insula.

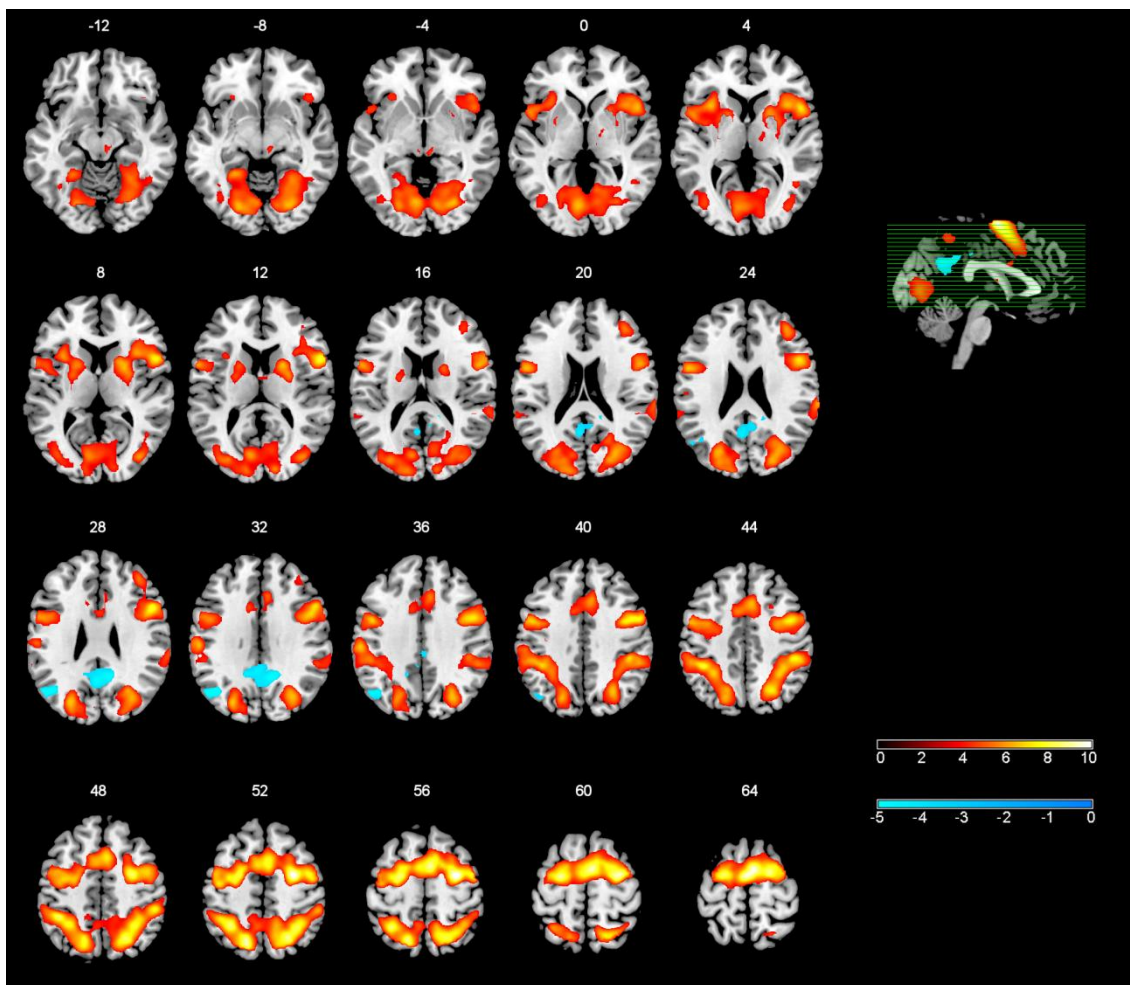


Abbildung 4.18 Aktivierte Gebiete bei a-MCI-Patienten beim Ausführen der Anti-Sakkaden ( $p < 0,05$  (FWE korrigiert)).

**Tabelle 4.25** *Aktivierte Gebiete bei a-MCI-Patienten beim Ausführen der anti-sakkadischen Augenbewegungen*

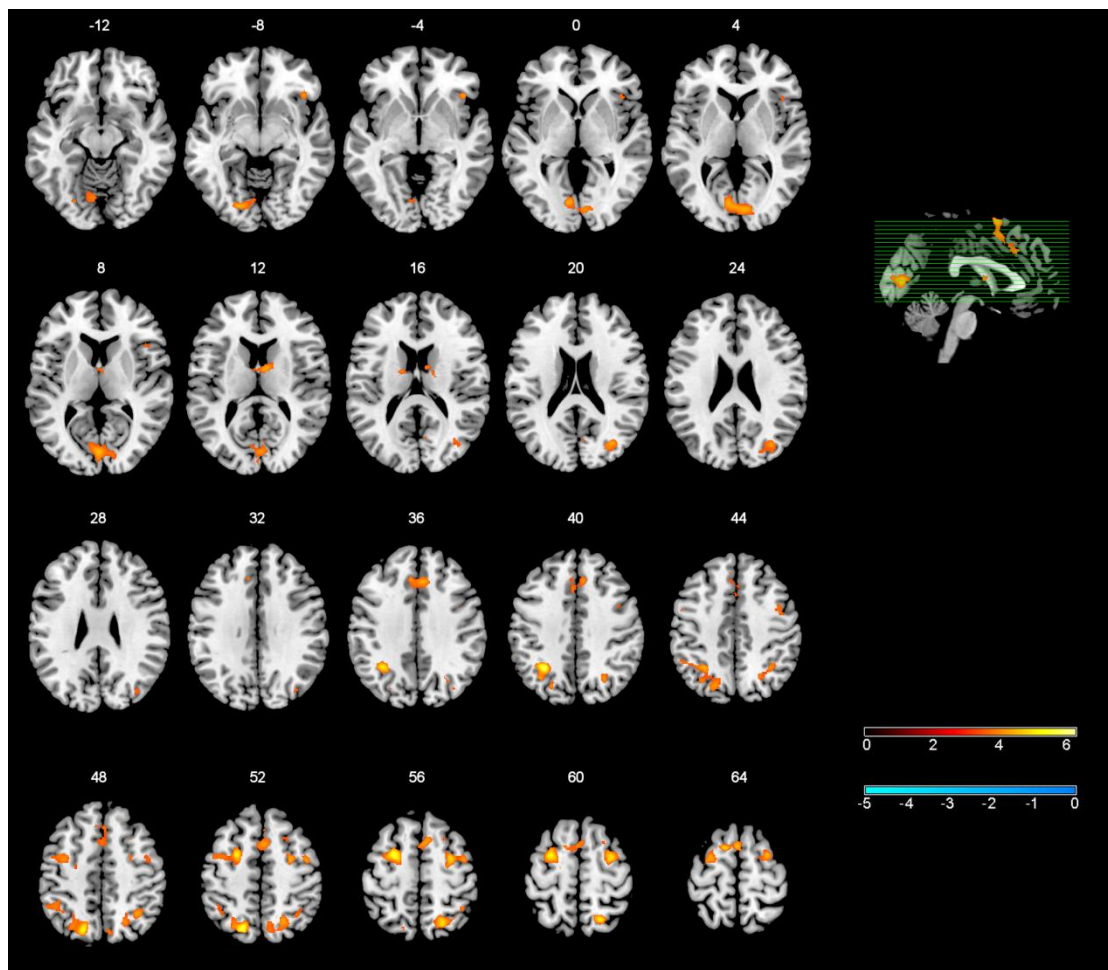
Region	Brodmanna- reale	He- misph äre	MNI- Koordinaten			z-Werte der Maxima (Clustergrö- ße in Anzahl der Voxel)
			x	y	z	
<b>PreCeG, SMA, SFG, PaOpIFG, MidFG IPL, SPL, SOG, MidOG, Prec SPL, IPL, SOG, MidOG, Prec, SMG</b>	6 L/R	L/R	28	-4	56	7,63 (4641)*
	7, 40	L	-16	-66	54	7,16 (1700)*
	7, 40	R	22	-62	52	6,95 (1821)*
<b>Putamen</b>	undefiniert	R	20	8	12	5,67 (165)*
<b>FG, GL</b>	18, 19	R	26	-76	-6	5,65 (267)*
<b>GL, Cal</b>	18, 23	L	-22	-76	-10	5,65 (364)*
<b>Insula</b>	13		-34	16	6	5,60 (75)
<b>GL, FG</b>	19, 37	L	-26	-46	-6	5,33 (32)
<b>midFG</b>	10	R	38	40	26	5,29 (48)
<b>MidOG</b>	undefiniert	R	38	-78	8	5,27 (37)
<b>PaOpIFG, RO</b>	13	L	-50	8	2	5,20 (49)
<b>Putamen</b>	undefiniert		-20	8	6	5,03 (26)

Anmerkungen: Als signifikant aktiviert werden die Voxel betrachtet, welche die statistische Schwelle von  $\alpha = .05$  (korrigiert für multiple Vergleiche) nicht überschreiten. Es werden die Talairach-Koordinaten der lokalen Maxima der signifikant aktivierten Cluster dargestellt und deren Lokalisation im Gehirn hinsichtlich Hemisphäre, Kortexregion und damit verbundenem Brodmann Areal. Zusätzlich werden die T-Werte der lokalen Maxima angegeben und – in Klammern – die Clustergrößen anhand der Anzahl der aktivierten Voxel. Mit Sternchen sind Cluster mit mehreren lokalen Maxima markiert. Abkürzungen für anatomische Strukturen: Prec = Precuneus, FG = Gyrus fusiformis, GL= Gyrus lingualis, AnG = Gyrus angularis, IFG = Gyrus frontalis inferior, SFG = Gyrus frontalis superior, MidFG = Gyrus frontalis medius, IPL = Lobulus parietalis inferior, SPL = Lobulus parietalis superior, ITG = Gyrus temporalis inferior, PreCeG

= Gyrus precentralis, SMG= Gyrus supramarginalis, PC = posterior cingulate, IOG = Gyrus occipitalis inferior, MidOG = Gyrus occipitalis medius, Cal = Calcarine, SOG = Gyrus occipitalis superior, PaOpIFG = gyrus frontalis inferior pars opercularis, SMA = supplementary motor area, RO = rolandic operculum

### *4.4.2.2.1.3.3 Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden / MCI*

Zu dem neuronalen Aktivierungsmuster bei a-MCI-Patienten im Bezug auf inhibitorische okulomotorische Kontrolle gehörten bilaterale Bereiche des Gyrus frontalis medius, Gyrus occipitalis medius, Gyrus occipitalis superior, gyrus frontalis inferior pars opercularis, supplementary motor area, Lobulus parietalis superior, Lobulus parietalis inferior, Gyrus lingualis, Rolandic operculum, Gyrus precentralis, Gyrus fusiformis, Putamen sowie der Insula.



*Abbildung 4.19 Aktivierte Gebiete bei a-MCI-Patienten beim Ausführen der Anti-Sakkaden im Vergleich zu den Pro-Sakkaden ( $p < 0,001$  (unkorrigiert)).*



**Tabelle 4.26 Aktivierte Gebiete bei *a*-MCI-Patienten bei Anti-Sakkaden im Vergleich zu den Pro-Sakkaden**

Region	Brodmanna- reale	He- misphäre	MNI- Koordinaten			z-Werte der Maxima (Clustergrö- ße in Anzahl der Voxel)
			x	y	z	
<b>IPL, SPL, AnG</b>	7, 40	L	-30	-54	40	5,41 (910)*
<b>PreCeG, MidFG, SFG</b>	6	L	-26	2	58	5,19 (647)*
<b>SFG, MidFG, Pre-CeG</b>	6, 8	R	30	-2	60	4,66 (614)*
<b>SPL, MidOG, Prec, SOG, IPL, AnG</b>	7, 40	R	20	-60	58	4,60 (1018)*
<b>SMA, sMFG, CiG</b>	6 L/R, 8 L/R, 32 L/R	L/R	-12	8	64	4,52 (803)*
<b>Cal, GL</b>	17 L/R, 18 L/R	L/R	-20	-80	-8	4,25 (928)*
<b>Caudate, Thal.</b>		L/R	8	-2	14	4,11 (238)*
<b>Insula, TrFG, OfIG, PaOpIFG</b>	44, 45, 47	R	42	26	-6	4,09 (136)*

Anmerkungen: Als signifikant aktiviert werden die Voxel betrachtet, welche die statistische Schwelle von  $\alpha = .001$  (unkorrigiert) nicht überschreiten. Es werden die Talairach-Koordinaten der lokalen Maxima der signifikant aktivierten Cluster dargestellt und deren Lokalisation im Gehirn hinsichtlich Hemisphäre, Kortexregion und damit verbundenem Brodmann Areal. Zusätzlich werden die T-Werte der lokalen Maxima angegeben und – in Klammern – die Clustergrößen anhand der Anzahl der aktivierten Voxel. Abkürzungen für anatomische Strukturen: CiG = Gyrus cinguli, FG = Gyrus fusiformis, GL= Gyrus lingualis, AnG = Gyrus angularis, MidFG = Gyrus frontalis medius, IPL = Lobulus parietalis inferior, SPL = Lobulus parietalis superior, ITG = Gyrus temporalis inferior, STG = Gyrus temporalis superior, MidTG = Gyrus temporalis medius, PreCeG = Gyrus precentralis, PaCeG = Gyrus paracentralis, SMG= Gyrus supramarginalis, PC = posterior cingulate, Thal = Thalamus, IOG = Gyrus occipitalis inferior, MidOG = Gyrus occipitalis medius, Cal = Calcarine, SOG = Gyrus occipitalis superior, PaOpIFG = gyrus frontalis



inferior pars opercularis, SMA = supplementary motor area, OfIG = Gyrus orbitofrontalis inferior, TrFG = Gyrus frontalis triangularis

#### 4.4.2.2.2 Ergebnisse der Gruppenvergleiche

Die Analyse der kortikalen Aktivierung zwischen den jungen Probanden, älteren gesunden Erwachsenen sowie a-MCI-Patienten ergab keine signifikanten Unterschiede auf dem so genannten *Whole brain*-Level. Daher erfolgte eine *Region of Interests*-Analyse der für die Ausführung der Augenbewegungen typischen Areale (Matsuda et al., 2004; Brown et al., 2007; Parton et al., 2007; Hutton, 2008). Die Clusterschwerpunkte wurden über den Kontrast *Pro-Sakkade* > *Fixation* über alle drei Gruppen funktionell definiert. Dabei wurde um jede Region jeweils eine 10 mm große Sphere gebildet. Die einzelnen Regionen sind der *Tabelle 4.27* zu entnehmen.

***Tabelle 4.27 Übersicht über die funktionellen ROIs verwendeten bei den Gruppenvergleichen im Augenbewegungsparadigma***

Region	Hemisphäre	MNI-Koordinaten		
		x	y	z
SEF		4	0	64
FEF	R	30	-4	58
FEF	L	-24	-6	56
IPS	L	-32	-52	54
IPS	R	24	-62	52
VLDFC	R	58	12	10

Fortsetzung auf der nächsten Seite

<b>VLPFC</b>	L	-56	6	12
<b>DLPFC</b>	R	38	36	24
<b>DLPFC</b>	L	-36	38	28
<b>AngG</b>	L	-46	-66	34
<b>AngG</b>	R	54	-60	36
<b>PCC</b>		10	-50	30

Abkürzungen: AnG = Gyrus angularis, DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex, FEF = frontale Augenfelder, IPS = intraparietaler Sulcus, VLPFC = ventrolateraler präfrontaler Kortex, SEF = supplementäre Augenfelder

Der Vergleich der kortikalen Aktivierung zwischen bei jüngeren Probanden und den älteren Erwachsenen ergab signifikante Unterschiede in dem Kontrast (*Pro-Sakkaden > Fixation / KONjung*) > (*Pro-Sakkaden > Fixation / KONalt*). So zeigten die jüngeren Probanden eine erhöhte kortikale Aktivierung im Bereich des linken frontalen Augenfelds (FEF,  $Z = 2.66$ ,  $p = 0.005$ ) und des intraparietalen Sulcus links ( $Z = 2.14$ ,  $p = 0.01$ ) und rechts ( $Z = 1.74$ ,  $p = 0.04$ ). Weiterhin traten signifikante Unterschiede in der neuronalen Antwort zwischen beiden Gruppen im Kontrast (*Anti-Sakkaden > Fixation / KONjung*) > (*Anti-Sakkaden > Fixation / KONalt*) auf. Die jungen Probanden zeigten mehr Aktivierung als älteren Erwachsenen im Bereichs im linken FEF ( $Z = 2.58$ ,  $p = 0.006$ ).

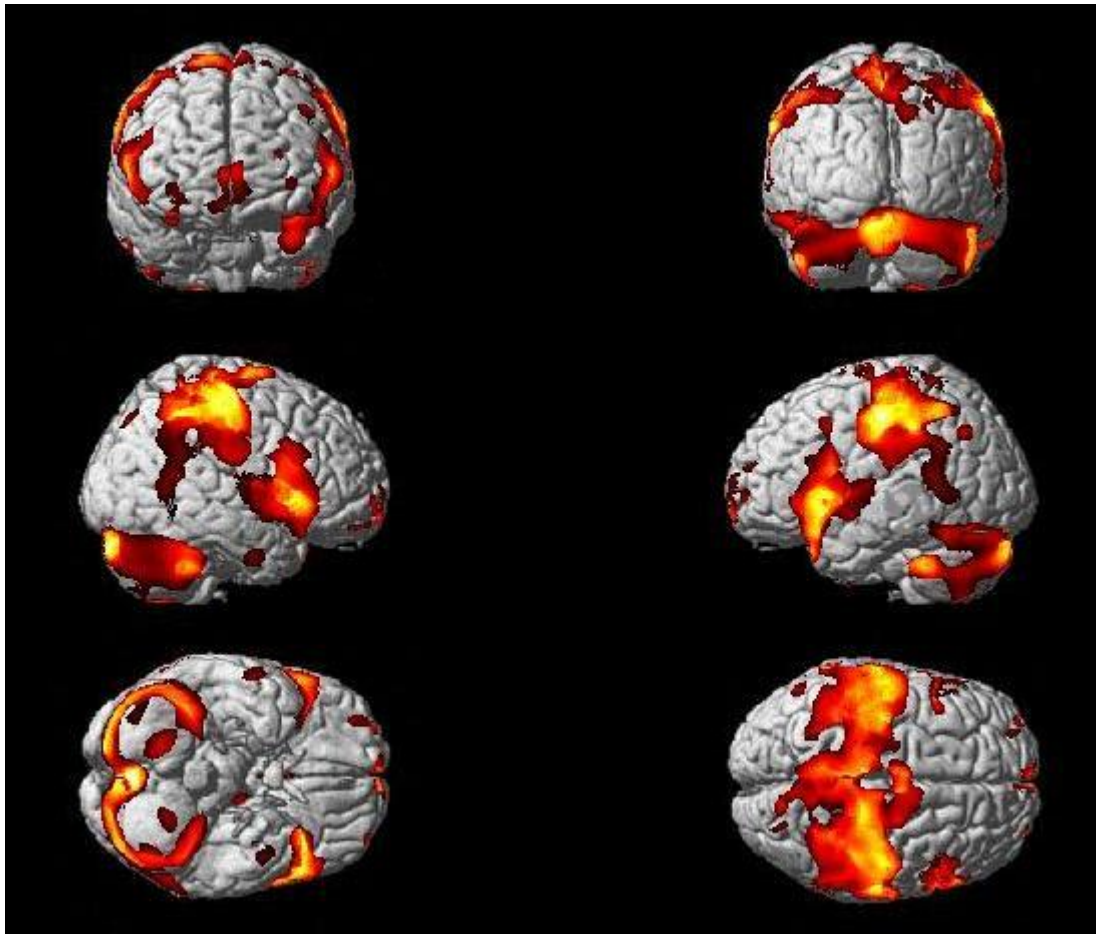
Die Analyse der Aktivierung zwischen den Gruppen der älteren Kontrollpersonen und a-MCI-Patienten ergab eine signifikant erhöhte neuronale Antwort im Bezug auf den Kontrast (*Pro-Sakkaden > Fixation / KONalt*) > (*Pro-Sakkaden > Fixation / MCI*). Es zeigte sich eine geringere Aktivierung in den supplementären Augenfeldern in der Gruppe der a-MCI-Patienten ( $Z = 2.08$ ,  $p = 0.02$ ). Darüber hinaus hatten die a-MCI-Patienten verglichen mit älteren Kontrollpersonen bei dem Kontrast (*Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden / MCI*) > (*Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden / KONalt*) erhöhte Aktivierung im linken Gyrus angularis ( $Z = 2.22$ ,  $p = 0.015$ ). Für den Kontrast (*Anti-Sakkaden >*

*Fixation / KONalt*) > (*Anti-Sakkaden* > *Fixation / MCI*) trat eine tendentiell erhöhte Aktivierung in SEF ( $Z = 1.52$ ,  $0.06$ ) und rechtem VLPFC ( $Z = 1.44$ ,  $p = 0.07$ ) zugunsten der älteren Kontrollpersonen.

#### 4.4.3 Strukturelle Daten

Zur Überprüfung möglicher lokaler hirnmorphologischer Differenzen zwischen gesunden jungen Personen, älteren Probanden und a-MCI-Patienten wurde die Methode der voxelbasierten Morphometrie herangezogen. Dabei wurde eine Wahrscheinlichkeitsschwelle von  $p < 0.05$  (FWE korrigiert) und eine Voxelschwelle von  $k = 100$  Voxel festgesetzt. Die signifikanten Unterschiede zeigten sich lediglich zwischen den Gruppen der älteren und jüngeren Erwachsenen. Es waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den älteren Erwachsenen und a-MCI-Patienten sowie abhängig vom Gen-Status und Performanzlevel (d.h. *low-* vs. *high-performers*) feststellbar.

So zeigten sich volumetrische Verminderungen in der Gruppe der älteren Erwachsenen bilateral im Bereich des Gyrus temporalis superior, Gyrus postcentralis, Lobulus parietalis inferior, Gyrus precentralis Caudate, Gyrus fusiformis, Gyrus occipitalis inferior, Gyrus occipitalis medius, Culmen, Tuber, Vermis, Putamen, Gyrus parahippocampalis, Gyrus lingualis, Precuneus, Gyrus angularis, Gyrus frontalis inferior, Gyrus frontalis superior, des medialen Gyrus frontalis, Gyrus frontalis medius, Lobulus parietalis superior, Gyrus temporalis inferior, Nucleus lentiformis, Gyrus occipitalis superior sowie in linkem Bereich des Pons.



*Abbildung 4.20 Die strukturell veränderten Regionen bei älteren Erwachsenen im Vergleich zu jungen Probanden ( $p < 0.05$  (FWE korrigiert)).*

**4.28 Die strukturell veränderten Regionen bei älteren Erwachsenen im Vergleich zu jungen Probanden**

Region	Brodmannareale	He- misphäre	MNI- Koordinaten			z-Werte der Maxima (Cluster- größe in Anzahl der Voxel)
			x	y	z	
<b>FG, IOG, ITG, GL, MidOG, Vermis, Declive, Culmen, Tuber PreCeG, IPL, PoCeG</b>	18, 19, 20 L, 37	L/R	-30	-80	-26	6,33 (36246)*
<b>Caudate</b>	undefiniert	L/R	5	8	11	5,61 (4177)*
<b>STG, Insula, IFG, PreCeG, Nuc.Lent.</b>	6, 9, 13, 21, 22, 38, 41, 43, 44, 45, 46, 47	R	33	5	1	5,60 (24388)*
<b>STG, PreCeG, IFG, MidFG, Nuc.Lent., Puta- men</b>	6, 8, 9, 13, 21, 22, 38, 44, 45, 46, 47	L	-35	24	-33	5,56 (23827)*
<b>ParahipG, GL, Culmen, Extra Nuclear</b>	19, 27, 29, 30	L	-13	-43	-1	5,24 (2824)*
<b>Culmen (Cerebel- lum)</b>	undefiniert	L	-20	-51	-35	5,21 (568)

Fortsetzung auf der nächsten Seite

<b>FG, ITG</b>	20	R	61	-5	-35	5,20 (322)
<b>ITG</b>	undefiniert	L	-43	2	-49	5,00 (351)
<b>SFG</b>	10, 11	R	33	65	-4	4,89 (661)*
<b>MFG, SFG</b>	10, 11	L/R	-6	69	-4	4,84 (2115)*
<b>IPL, AnG</b>	39, 40	L	-54	-66	38	4,80 (407)
<b>Pons</b>	undefiniert	L	-10	-13	-28	4,78 (259)
<b>GL</b>	18, 19	L	-14	-72	-6	4,77 (240)
<b>SFG, MidFG</b>	10	L	-35	60	1	4,62 (154)
<b>SPL, Prec</b>	7, 19	R	27	-76	47	4,60 (151)
<b>SFG, MFG</b>	10	L	-27	56	18	4,58 (116)

Anmerkungen: Als signifikant aktiviert werden die Voxel betrachtet, welche die statistische Schwelle von  $\alpha = .05$  (korrigiert für multiple Vergleiche) nicht überschreiten. Es werden die Talairach-Koordinaten der lokalen Maxima der signifikant aktivierten Cluster dargestellt und deren Lokalisation im Gehirn hinsichtlich Hemisphäre, Kortexregion und damit verbundenem Brodmann Areal. Zusätzlich werden die T-Werte der lokalen Maxima angegeben und – in Klammern – die Clustergrößen anhand der Anzahl der aktivierten Voxel. Abkürzungen für anatomische Strukturen: CiG = Gyrus cinguli, Cun = Cuneus, Prec = Precuneus, FG = Gyrus fusiformis, GL= Gyrus lingualis, AnG = Gyrus angularis, IFG = Gyrus frontalis inferior, SFG = Gyrus frontalis superior, MFG = medialer Gyrus frontalis, MidFG = Gyrus frontalis medius, IPL = Lobulus parietalis inferior, SPL = Lobulus parietalis superior, ITG = Gyrus temporalis inferior, STG = Gyrus temporalis superior, MidTG = Gyrus temporalis medius Nuc. Cau. = Nucleus caudatus, Nuc. Lent. = Nucleus lentiformis, Nucleus lateral Ventral, PoCeG = Gyrus postcentralis, PreCeG = Gyrus precentralis, PaCeG = Gyrus paracentralis, SMG= Gyrus supramarginalis, PC = posterior cingulate, Thal = Thalamus, IOG = Gyrus occipitalis inferior, MidOG = Gyrus occipitalis medius, Cal = Calcarine, SOG = Gyrus occipitalis superior, ParPoIFG = gyrus frontalis inferior pars opercularis, SMA = supplementary motor area, STG = Gyrus temporalis superior

#### 4.4.4 Ergebnisse des körperlichen Trainings

##### 4.4.4.1 Allgemeine Angaben zum Ablauf des Nordic-Walking-Trainings

Die Erhebung der Daten fand zwischen Januar 2009 und Juni 2010 statt. Der Vergleich der Gruppen hinsichtlich der Zeitspanne zwischen den beiden Messpunkten traten keine Unterschiede ( $Z = -0.82$ ,  $p = .425$ ) auf. Durchschnittlich betrug der Teilnahmeanteil in der Gruppe der an dem Training partizipierenden a-MCI-Patienten 79% aller angebote-

nen Einheiten. Es ergaben sich keine Veränderungen aufgrund der Intervention im Hinblick auf die  $VO_2\text{max/kg}$  ( $Z = -0.97$ ,  $p = .363$ ). Es wurden keine Nebenwirkungen des Trainings beobachtet.

#### 4.4.4.2 Ergebnisse der CANTAB im Bezug auf die Intervention

Tabelle 4.29 enthält die Ergebnisse der Intervention in der neuropsychologischen Testbatterie.

**Tabelle 4.29 Ergebnisse der CANTAB und WMS-R im Bezug auf die Intervention**

Parameter	MCI_tr	MCI_kon	Prüfgröße	p	Effekt	1- $\beta$
<b>DMS: total correct</b> <sup>a)</sup>	0.80 (2.34)	0.60 (3.85)	0.17	.865	0.06	.05
<b>SOC: minimum moves</b> <sup>b)</sup>	1.38 (2.06)	1.20 (1.74)	-0.22	.833	.04	.06
<b>SRM: number correct</b> <sup>a)</sup>	-0.69 (2.91)	-1.60 (2.72)	0.90	.376	0.32	.14
<b>SWM: between errors</b> <sup>b)</sup>	-7.0 (14.52)	-7.93 (14.82)	-0.51	.619	.09	.05
<b>SWM: strategy</b> <sup>a)</sup>	-4.00 (4.58)	-0.80 (3.38)	-2.20	.036*	0.80	.57
<b>RVP: A'</b> <sup>b)</sup>	0.02 (0.05)	0.01 (0.05)	-0.79	.478	.14	.08
<b>Blockspanne: rückwärts</b> <sup>b)</sup>	0.75 (1.53)	0.07 (1.53)	-1.01	.320	.18	.21
<b>SF-36: Psychische Summenskala</b> <sup>b)</sup>	1.92 (5.67)	0.08 (8.52)	-1.13	.274	.20	.10

Anmerkungen. Für jeden Parameter wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen (in Klammer) der

einzelnen Gruppen, die Prüfgröße  $Z$  bzw.  $T$ , der  $p$ -value (zweiseitig) sowie die Effektgröße  $\phi$  und die geschätzte Teststärke  $1-\beta$  angegeben. Zur Berechnung der Differenzen wurde der Wert der Baselinemessung von dem Wert der Nachuntersuchung abgezogen. Bei SWM: between errors und SWM: strategy deuten negative Werte auf eine Verbesserung hin.

a) Signifikanzangaben aufgrund von  $t$ -Tests mit 29 Freiheitsgraden.

b) Signifikanzangabe basierend auf Mann-Whitney Test.

Abkürzungen: MCI\_tr = a-MCI-Patienten mit Trainingsteilnahme, MCI\_kon = a-MCI-Patienten in der Kontrollgruppe, DMS = Delayed Matching to Sample, SOC = Stockings of Cambridge, SRM = Spatial Recognition Memory, SWM = Spatial Working Memory, RVP = Rapid Visual Processing, SF-36 = Fragebogen zum Gesundheitszustand

Der auf der körperlichen Aktivität basierende Therapieversuch bewirkte Veränderungen in den Leistungen im Bezug auf *SWM: strategy* zugunsten der Trainingspartizipierenden. Weiterhin traten kleine bis moderate Effekte in *SRM: number correct*, der *Blockspanne: rückwärts*, *RVP: A'* auf. Nach der Überprüfung der Teststärke wurde festgestellt, dass sie sich nicht als ausreichend erwies, damit bei Effekten dieser Größenordnung signifikante Gruppendifferenzen erreicht werden konnten.

Hinsichtlich der Unterschiede zwischen den Gruppen, die schon zum Zeitpunkt der Voruntersuchung feststellbar waren, d.h. *Blockspanne: vorwärts* wurde eine Kovarianzanalyse mit den Baselinewerten als Kovariate durchgeführt. So ergab sich unter Einbeziehung der Kovariate keine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen,  $F(1, 28) = 0.67$ ,  $p = .419$ ,  $partial \eta^2 = 0.02$ .

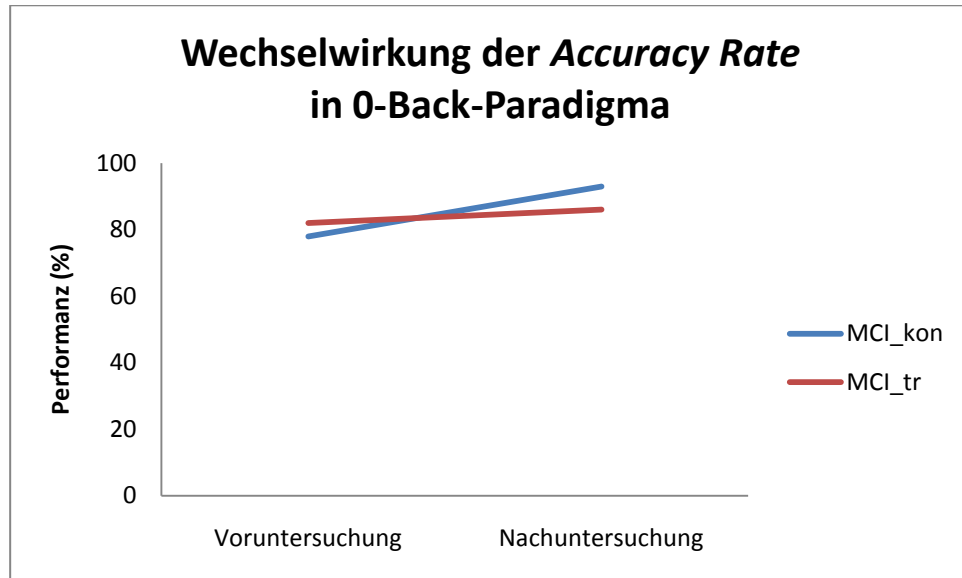
#### 4.4.4.3 Ergebnisse der fMRI-Untersuchung im Bezug auf den Interventionsversuch

##### 4.4.4.3.1 Verhaltensdaten

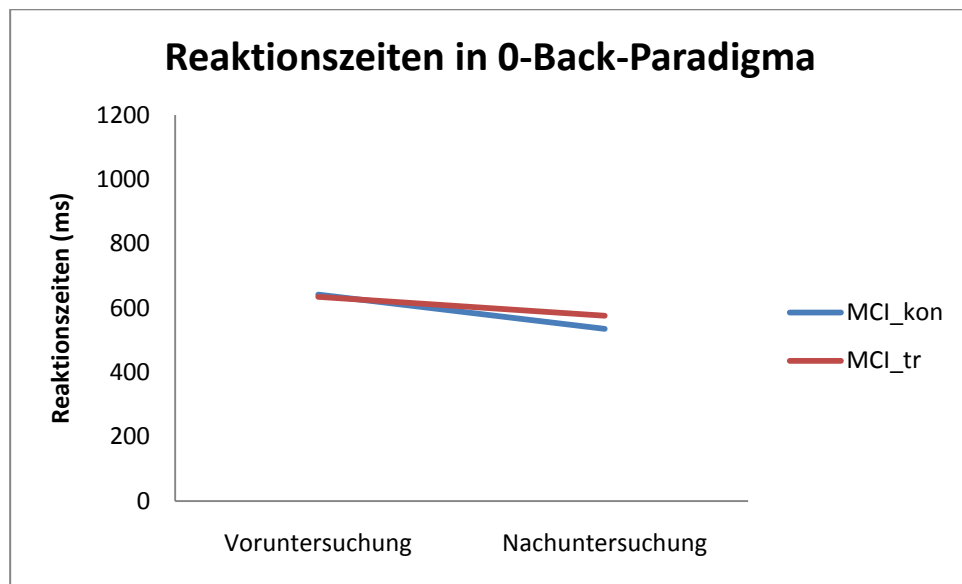
Für die Analyse des Einflusses der körperlichen Intervention auf das Arbeitsgedächtnis wurden ebenfalls Differenzen zwischen den Leistungen in dem ersten und dem zweiten Messzeitpunkt analysiert. In keiner der beiden Gruppen ergaben sich signifikante Unterschiede im Bezug auf die Genauigkeit der Leistungen erbrachten vor und nach der Intervention weder in der 0-Back- ( $Z = -.139$ ,  $p = .889$ ) noch in der 2-Back-Aufgabe ( $Z = -1.469$ ,  $p = .142$ ). Ebenso hinsichtlich der Reaktionszeiten zeigten beide Gruppen so-



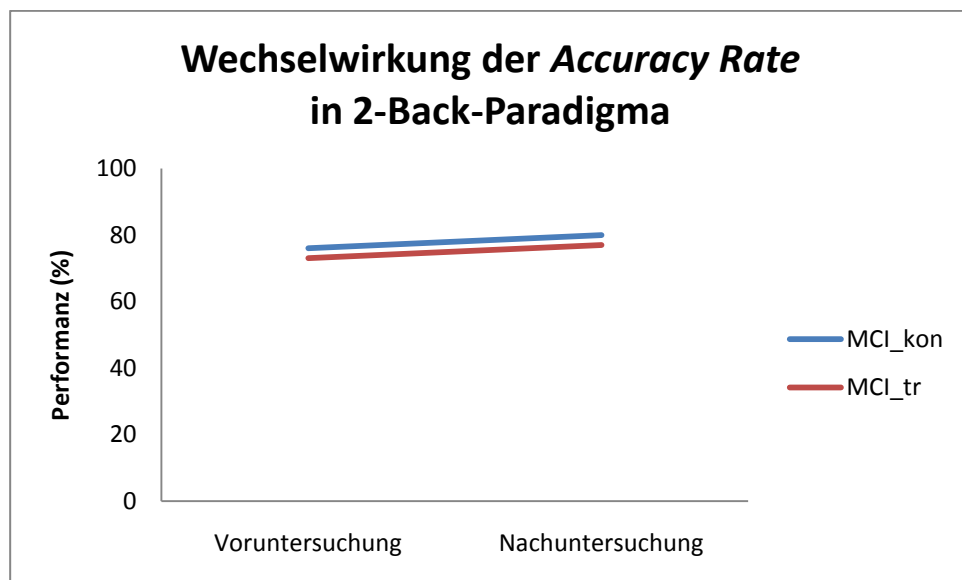
wohl in 0-Back- ( $Z = -1.316$ ,  $p = .188$ ) als auch in 2-Back-Paradigma ( $Z = -.921$ ,  $p = .357$ ) keine signifikanten Unterschiede.



**Abbildung 4.21** *Veränderungen der Genauigkeit in der 0-Back-Aufgabe in der Trainings- und Kontrollgruppe im Bezug auf die Untersuchung vor und nach dem Interventions-versuch.* Abkürzungen: MCI\_kon = Kontrollgruppe der Personen mit a-MCI, MCI\_tr = Personen mit a-MCI, die am Nordic-Walking-Training teilgenommen haben.

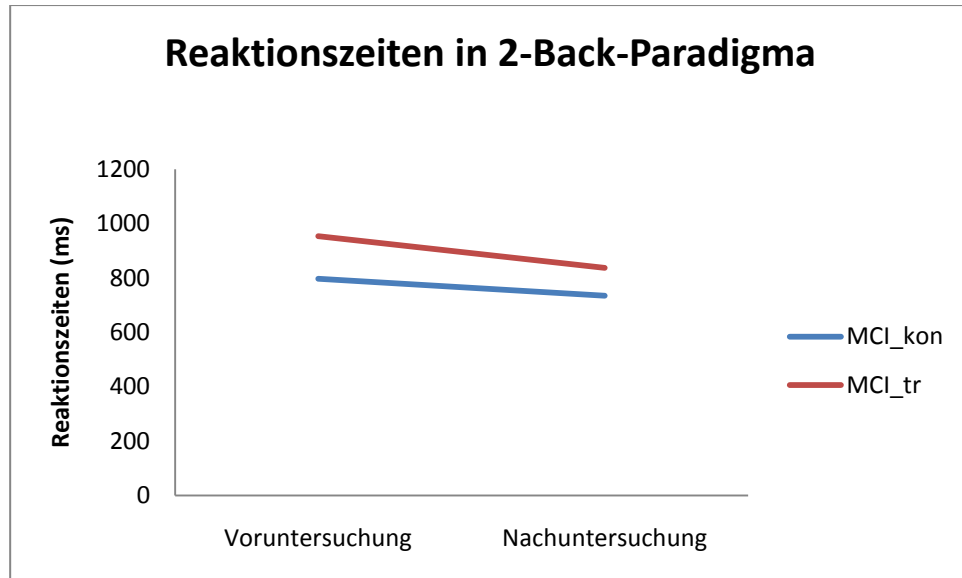


**Abbildung 4.22** *Veränderungen der Reaktionszeiten in der 0-Back-Aufgabe in der Trainings- und Kontrollgruppe im Bezug auf die Untersuchung vor und nach dem Interventionsversuch.* Abkürzungen: MCI\_kon = Kontrollgruppe der Personen mit a-MCI, MCI\_tr = Personen mit a-MCI, die am Nordic-Walking-Training teilgenommen haben.



**Abbildung 4.23** *Veränderungen der Genauigkeit in der 2-Back-Aufgabe in der Trainings- und Kontrollgruppe im Bezug auf die Untersuchung vor und nach dem Inter-*

**ventions-versuch.** Abkürzungen: MCI\_kon = Kontrollgruppe der Personen mit a-MCI, MCI\_tr = Personen mit a-MCI, die am Nordic-Walking-Training teilgenommen haben.



**Abbildung 4.24 Veränderungen der Reaktionszeiten in der 2-Back-Aufgabe in der Trainings- und Kontrollgruppe im Bezug auf die Untersuchung vor und nach dem Interven-tionsversuch.** Abkürzungen: MCI\_kon = Kontrollgruppe der Personen mit a-MCI, MCI\_tr = Personen mit a-MCI, die am Nordic-Walking-Training teilgenommen haben.

#### 4.4.4.3.2 Funktionelle Daten

Die Analyse der kortikalen Aktivierung zwischen den a-MCI-Patienten, die an dem Training teilgenommen haben, und der a-MCI-Kontrollgruppe ergab keine signifikanten Unterschiede auf dem so genannten *Whole brain*-Level. Daher erfolgte eine *Regions-of Interest*-Analyse der Hirnareale, die in der Literatur mit Arbeitsgedächtnis assoziiert werden. Die Auswahl der ROI's erfolgte hypothesengeleitet und sie wurden basierend auf dem AAL (*Anatomical Automatic Labeling*)-Atlas strukturell definiert. Die genauen Informationen über die ROIs sind der Tabelle 4.306 zu entnehmen.

**Tabelle 4.30 Übersicht über die strukturellen ROIs für die Analyse des Trainingseinfluss auf die neuronale Aktivierung**

Region	Hemisphäre	MNI-Koordinaten		
		x	y	z
<b>MidFG</b>	L	-34	32	34
<b>MidFG</b>	R	38	32	33
<b>IFG</b>	L	-46	29	13
<b>IFG</b>	R	50	29	12
<b>SPL</b>	L	-24	-61	58
<b>SPL</b>	R	26	-60	60
<b>IPL</b>	L	-43	-47	46
<b>IPL</b>	R	46	-48	48

Abkürzungen: MidGF = Gyrus frontalis medius, IFG = Gyrus frontalis inferior, IPL = Lobulus Parietalis inferior, SPL = Lobulus parietalis superior

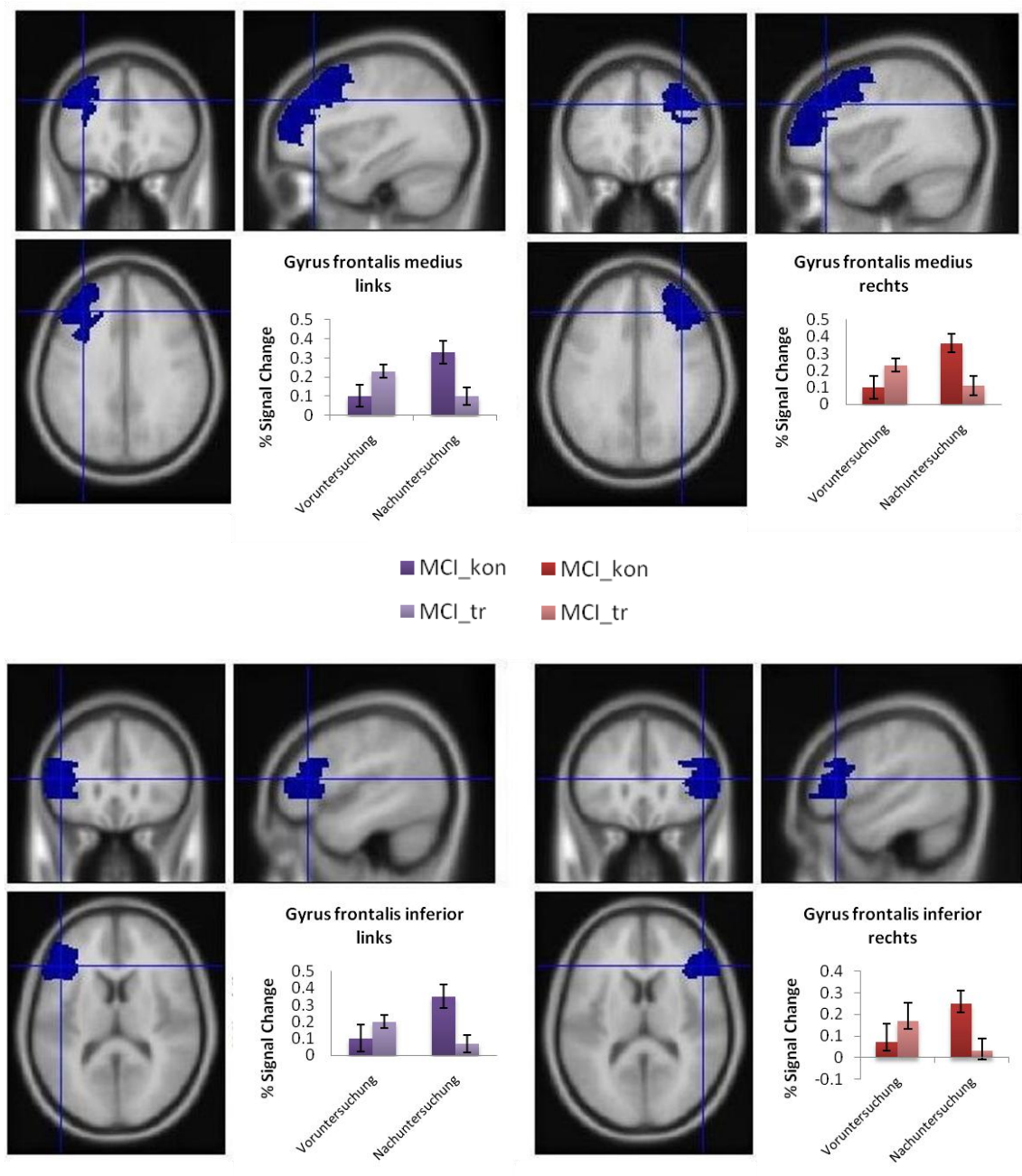
Um den Einfluss des körperlichen Trainings zu erfassen, wurden zunächst die Unterschiede der Baseline-Aktivierung in den definierten Regionen zwischen der a-MCI-Traininggruppe und der a-MCI-Kontrollgruppe analysiert. Die Ergebnisse dieser Analyse liefert die Tabelle 4.31.

**Tabelle 4.31 Ergebnisse der Analyse der Baseline-Aktivierung (% Signal Change) zwischen den Gruppen a-MCI\_tr und a-MCI\_kon**

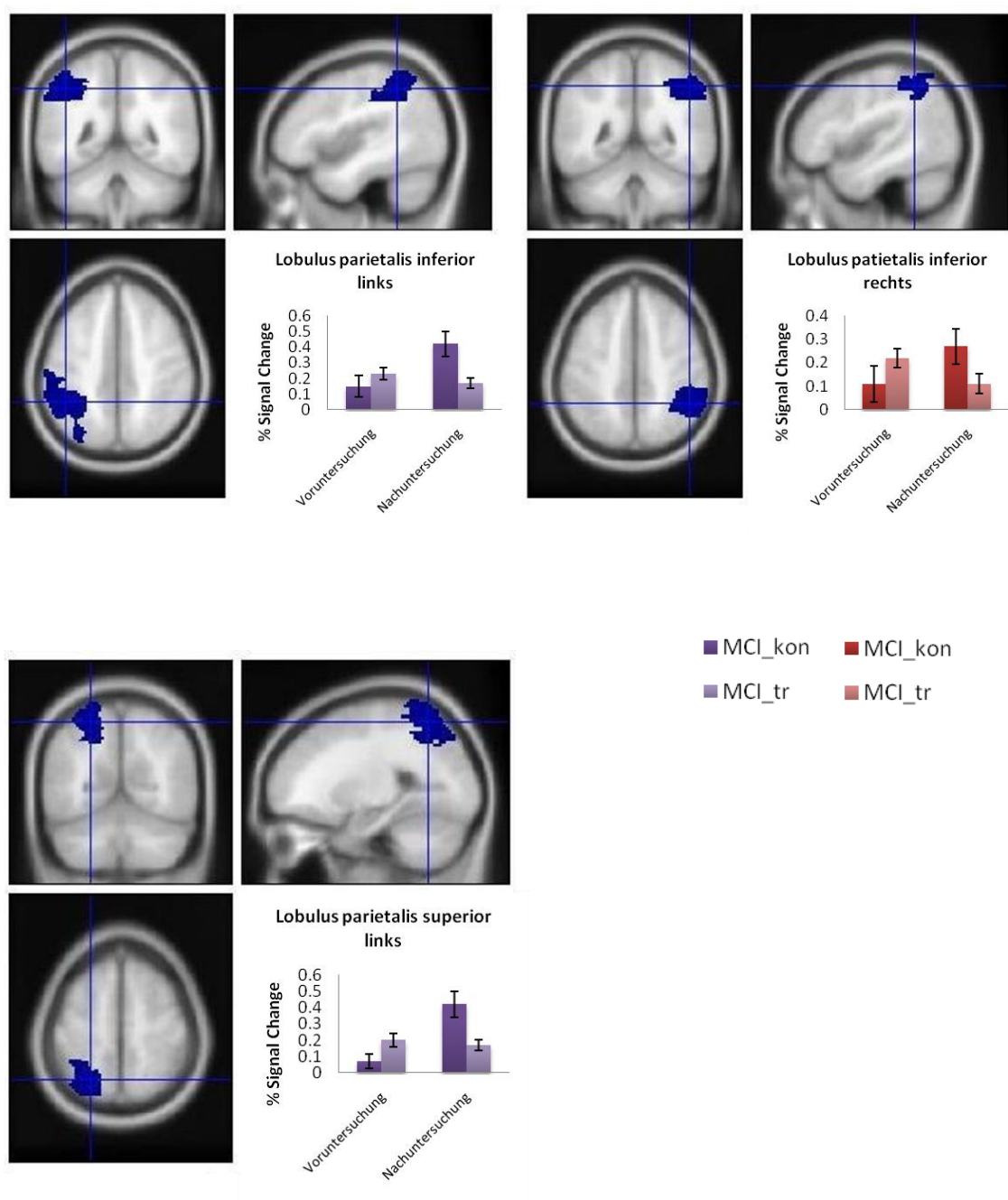
Region	MCI_kon	MCI_tr	Z	p
<b>MidFG links</b>	.108 (.258)	.233 (.193)	-1.794	.073
<b>MidFG rechts</b>	.108 (.237)	.237 (.219)	-1.492	.136
<b>IFG links</b>	.104 (.351)	.202 (.220)	-1.152	.249
<b>IFG rechts</b>	.070 (.199)	.170 (.214)	-1.265	.206
<b>SPL links</b>	.076 (.199)	.203 (.224)	-1.643	.100
<b>SPL rechts</b>	.117 (.252)	.171 (.221)	-.887	.375
<b>IPL links</b>	.155 (.311)	.237 (.209)	-1.303	.193
<b>IPL rechts</b>	.114 (.345)	.223 (.229)	-.887	.375

*Anmerkungen.* Für jeden Parameter wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen (in Klammer) der einzelnen Gruppen, die Prüfgröße Z bzw. T, der p-value (zweiseitig) angegeben. Signifikanzangaben basierend auf Mann-Whitney Test. Abkürzungen: MCI\_tr = a-MCI-Patienten, die am Training teilgenommen hatten, MCI\_kon = a-MCI-Patienten ohne Trainingsteilnahme, Abkürzungen: MidGF = Gyrus frontalis medius, IFG = Gyrus frontalis inferior, IPL = Lobulus Parietalis inferior, SPL = Lobulus parietalis superior

Der Vergleich der prozentualen Signalverläufe in den ROIs zwischen der a-MCI-Trainingsteilnehmern und a-MCI-Kontrollgruppe (vgl. *Abbildung 4.25* und *Abbildung 4.26*) ergab signifikante Erhöhung der Aktivierung nach der zweiten Untersuchung im Vergleich zu der ersten Untersuchung bilateral im Bereich des Gyrus frontalis medius, Gyrus frontalis inferior, Lobule parietalis inferior und in linkem superiorem parietalem Kortex zugunsten der a-MCI-Gruppe, die an dem Training nicht teilgenommen hat (vgl. *Tabelle 4.32*). Dabei ist anzumerken, dass die Aktivierung im Bereich des rechten Gyrus frontalis nach der klassischen Bonferroni-Korrektur nicht signifikant wurde.



**Abbildung 4.25** Prozentuale Signaländerung der BOLD–Antwort in ROIs (frontal), die nach dem Training signifikant unterschiedliche Aktivierung bei Bearbeitung der Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigten. Fehlerindikatoren repräsentieren SEM.



**Abbildung 4.26** Prozentuale Signaländerung der BOLD–Antwort in ROIs (parietal), die nach dem Training signifikant unterschiedliche Aktivierung bei Bearbeitung der Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigten. Fehlerindikatoren repräsentieren SEM.

**Tabelle 4.32 Ergebnisse der Analyse des Einflusses des körperlichen Trainings auf die neuronale Aktivierung (% Signal Change) zwischen den Gruppen a-MCI\_tr und a-MCI\_kon**

Region	MCI_kon	MCI_tr	Z	p
<b>MidFG links</b>	.228 (.308)	-.133 (.284)	-2.964	.003**
<b>MidFG rechts</b>	.257 (.322)	-.126 (.264)	-3.229	.001**
<b>IFG links</b>	.254 (.339)	-.132 (.355)	-2.927	.003**
<b>IFG rechts</b>	.171 (.335)	-.132 (.355)	-2.625	.009**
<b>SPL links</b>	.346 (.341)	-.032 (.258)	-3.304	.001**
<b>SPL rechts</b>	.155 (.413)	-.054 (.275)	-8.887	.157
<b>IPL links</b>	.385 (.368)	-.028 (.206)	-3.682	.000**
<b>IPL rechts</b>	.396 (.336)	-.063 (.231)	-3.078	.002**

*Anmerkungen.* Für jeden Parameter wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen (in Klammer) der einzelnen Gruppen, die Prüfgröße Z bzw. T, der p-value (zweiseitig) angegeben. Signifikanzangaben basierend auf Mann-Whitney Test. Abkürzungen: MCI\_tr = a-MCI-Patienten, die am Training teilgenommen hatten, MCI\_kon = a-MCI-Patienten ohne Trainingsteilnahme, Abkürzungen: MidGF = Gyrus frontalis medius, IFG = Gyrus frontalis inferior, IPL = Lobulus Parietalis inferior, SPL = Lobulus parietalis superior



## 5. Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Untersuchung von Patienten mit dem amnestischem Typ von MCI und deren Einschränkungen in kognitiven Leistungen die sie möglicherweise auf kortikaler Ebene manifestieren. Hierbei standen visuell-räumliche Aspekte exekutiver Funktionen und derer neuronale Korrelate im Mittelpunkt. Zunächst wurde eine neuropsychologische Testung mittels CANTAB und WMS-R zur Erfassung allgemeiner Leistungsfähigkeiten in Bereichen der visuellen Dauer- aufmerksamkeit, räumliches Planungsvermögen, strategisches Denkens, räumliches Wiedererkennungsgedächtnis sowie räumliches Arbeitsgedächtnisses durchgeführt. Da Beeinträchtigungen im Arbeitsgedächtnis und in der Inhibition vielfältige kognitive Defizite mit sich bringen können, erfolgten im Rahmen der vorliegenden Studie zusätzliche Untersuchungen mittels einem N-Back- sowie einem Augenbewegungs-Paradigma. Diese Aufgabenstellung sollte die mögliche konfundierende Wechselwirkung des Arbeitsgedächtnisses und Inhibition minimalisieren, da sie sich in diesen Paradigmen gut separieren lassen. Weiterhin wurden neuronale Korrelate in Bezug auf beide Aspekte der exekutiven Funktionen erforscht. Hierzu erfolgte eine fMRI-Messung während dessen die Probanden N-Back- sowie Augenbewegungs-Aufgaben gelöst haben. Zur Erfassung der normalen Alterungseffekte wurden Leistungsvergleiche zwischen gesunden älteren Erwachsenen und jungen Probanden durchgeführt. In Hinblick auf die Untersuchung der pathologischen Alterungsprozesse wurden die Leistungen von Probanden mit a-MCI mit denen von altersgleichen Kontrollgruppe verglichen. Darüber hinaus wurde bei beiden älteren Gruppen der Einfluss des genetischen Risikofaktors auf Leistungsfähigkeiten in exekutiven Funktionen untersucht.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen unter Berücksichtigung aktueller Forschungsbefunden diskutiert.

## **5.1 Diskussion der Verhaltensexperimente zur visuell-räumlichen kognitiven Funktionen**

### **5.1.1 Allgemeine visuell-räumliche kognitive Funktionen (CANTAB & WMS-R)**

#### *5.1.1.1 Einfluss der normalen Alterungsprozesse*

Die vorliegende Arbeit konnte die bisher bekannten Befunde im Hinblick auf altersbedingte Veränderungen in kognitiven Leistungsfähigkeiten im Allgemeinen replizieren.

Ältere gesunde Probanden zeigten signifikant schlechtere Leistungen in der Ausführung von Aufgaben zum visuellen-räumlichen Wiedererkennungsgedächtnis, zur visuellen Daueraufmerksamkeit, zum räumlichen Arbeitsgedächtnis und zum räumlichen. Zudem wurden keine signifikanten altersbedingten Unterschiede in der räumlichen Aufmerksamkeitsspanne festgestellt. Diese Ergebnisse stimmen mit anderen Studien zur lebenslang fortschreitenden Verminderungen der kognitiven Leistungen (*life-long decline*) überein (vgl. 1.1.1). Beeinträchtigungen des visuellen-räumlichen Wiedererkennungsgedächtnisses sowie ein Nachlass der Arbeitsgedächtnisleistungen wurde mit fortschreitenden Alterungsprozessen in Zusammenhang gebracht (De Luca et al., 2003; Kemps et al., 2006; Cornoldi et al., 2007). Des Weiteren konnten bei älteren Erwachsenen Einbußen in der räumlichen Aufmerksamkeitsspanne festgestellt werden (Orsini et al., 1986). Befunde dieser Studie zu den signifikanten Differenzen im Planungsvermögen zwischen den jungen und älteren Kontrollpersonen wurden ebenfalls bereits beschrieben (De Luca et al., 2003; Sorel et al., 2008). Hierzu muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass der *SOC-Test*<sup>29</sup>, der zur Untersuchung dieses Bereichs herangezogen wurde, nicht nur Planungsfähigkeiten, sondern auch weitere exekutive Funktionen beansprucht. Phillips et al. (2003) konnten zeigen, dass die älteren Personen im Vergleich zu jungen Erwachsenen bei der Bearbeitung des *Tower of London* das Arbeitsgedächtnis stärker beanspruchen. Zudem brachten Zook et al. (2004) die Leistungen in dieser Aufgabe mit Arbeitsgedächtnis und Inhibition in Verbindung. Demnach spielen Arbeitsgedächtnis

---

<sup>29</sup> *Stockings of Cambridge* ist eine Variante des *Tower of London*

sowie Inhibition bei der Bearbeitung dieser Planungsaufgabe eine wesentliche Rolle (Lezak et al., 2004). Frühere Studien zur visuellen Daueraufmerksamkeit konnten die vorliegenden signifikanten Unterschiede zwischen älteren und jungen Erwachsenen nicht bestätigen (Albert et al., 1987; Parasuraman et al., 1989). Eine Erklärung hierfür kann aus der verwendeten Aufgabenstellung hergeleitet werden: Es wurden während der Bearbeitung des *RVP* im Vergleich zu dem *Continuous Performance Task (CPT)*, der in den zitierten Arbeiten eingesetzt wurde, höhere Anforderungen an die Probanden gestellt. So muss man im Untertest der CANTAB auf drei Zahlenfolgen gleichzeitig achten, wohingegen im CPT nur eine Zahlen- bzw. Buchstabenfolge zu beachten ist (vgl. Lezak et al., 2004).

#### 5.1.1.2 Einfluss der pathologischen Alterungsprozesse

Aus den Befunden der vorliegenden Studie konnte weiterhin auf eine Beeinträchtigung in visuellen und räumlichen Leistungen bei den Probanden mit a-MCI im Vergleich zu den Kontrollpersonen geschlossen werden. Die pathologischen Veränderungen zeigten sich in dieser Studie in den signifikant schlechteren Ergebnissen der a-MCI-Patienten im räumlichen Arbeitsgedächtnis, im räumlichen Planungsvermögen, in der visuellen Daueraufmerksamkeit und im visuellen Wiedererkennungsgedächtnis. Dies steht mit anderen Studien in Einklang, in denen die gleichen Funktionen neuropsychologisch untersucht wurden (Werner et al., 2009; Saunders et al., 2010a). Diese Befunde stehen jedoch mit Anderen im Widerspruch (Collie et al., 2002; Égerházi et al., 2007). Diese Inkonsistenz der Ergebnisse könnte möglicherweise durch Altersunterschiede zwischen den Stichproben der vorliegenden Arbeit und anderen Studien mittels CANTAB-Testbatterie erklärt werden. So waren die Patienten dieser Untersuchung im Durchschnitt etwa 15 Jahre älter im Vergleich zur Untersuchung von Egerhazi et al. (2007). Darüber hinaus muss angemerkt werden, dass a-MCI Patienten eine sehr heterogene Gruppe mit unterschiedlichen Verlaufsmustern in kognitiver Leistungsfähigkeit bilden (vgl. Kramer et al., 2006; Nordlund, 2005). Weiterhin werden in den meisten Studien mit a-MCI Patienten keine Einbußen in Bezug auf die räumliche Aufmerksamkeits-

spanne festgestellt (vgl. Alescio-Lautier et al., 2007). Eine Bestätigung der signifikanten Auffälligkeiten der Patienten mit a-MCI hinsichtlich des visuellen Wiedererkennungsgedächtnisses liefern Studien von Barbeau et al. (2004) sowie Egerhazi et al. (2007).

#### 5.1.1.3 Einfluss des Gen-Status

Der Einfluss des genetischen Risikofaktors ApoE-Allel manifestierte sich bereits in den Leistungen der CERAD-Plus-Testbatterie, die zur Diagnosestellung von MCI eingesetzt wurde. So schnitten die zu der Kontrollgruppe gehörenden Träger des ApoE4-Allels im Test *Figuren abzeichnen* der *CERAD-Plus* im Vergleich zu den ApoE4-negativ-carrier schlechter ab. Auf eine zeitliche Abnahme der Leistungen im *Figuren abzeichnen* bei Träger des ApoE4-Allel wurde in einer longitudinalen Studie von Bretsky et al. (2003) hingewiesen. Im Gegensatz dazu konnte in einer Metaanalyse von Small et al. (2004) keine Beeinträchtigung dieser Leistungsfähigkeiten bestätigt werden. Zudem erbrachten in dieser Studie Probanden aus der Kontrollgruppe, die ApoE4-Allel-negativ sind, signifikant bessere Leistungen in der WMS-Aufgabe zum räumlichen Arbeitsgedächtnis. Über ähnliche Ergebnisse zur Auswirkung des ApoE4-Allel auf die Kognition wird ebenso in der Literatur berichtet (Greenwood et al., 2005; Reinvang et al., 2010). In der a-MCI-Gruppe brachten die ApoE4-Allel-Trägerer signifikant schlechtere Leistungen in der *MMSE* sowie in Tests zum Verbalgedächtnis und zur verbalen Flüssigkeit verglichen mit ApoE4-Allel-negativ. In der Literatur werden die Befunde zur Auswirkung des Genstatus auf *MMSE* ebenso berichtet (Farlow et al., 2004), was auf eine Herabsetzung der kognitiven Leistungsfähigkeiten bei ApoE4-Trägern hindeutet (Lezak et al., 2004). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zum verbalen Gedächtnis bei Apo-E4-positiv-Patienten stimmen mit den Befunden von Farlow et al. (2004) überein. Dahingegen konnte der Einfluss des Genotyps auf verbale Flüssigkeit in anderen Arbeiten nicht bestätigt werden (Farlow et al., 2004; Mosconi et al., 2004). Dabei ist zu erwähnen, dass die Verschlechterung spezifischer kognitiver Leistungen wie Sprache laut NINCDS-

ADRDA eine der Kriterien zur Diagnostik der wahrscheinlichen AD gehört (vgl. 1.1.2.2).

Insgesamt ließen sich in der vorliegenden Studie die Befunde zur kognitiven Funktionen, die durch einen lebenslangen linearen Abfall in Folge des normalen Alterns gekennzeichnet sind (*life-long decline*), replizieren. Weiterhin bestätigen die vorliegenden Ergebnisse die neuesten neuropsychologischen Befunde zur a-MCI hinsichtlich der Einschränkungen in visuell-räumlicher exekutiven Funktionen (Egerhazi et al. 2007; Saunders & Summers, 2010). Zudem konnte ein subtiler Einfluss des ApoE-Genotyps auf die kognitive Leistungsfähigkeit sowohl in der Gruppe gesunden Kontrollpersonen, als auch bei a-MCI-Patienten gezeigt werden. Allerdings scheinen bei Trägern des ApoE4-Allels in der Gruppe der älteren Kontrollpersonen und bei den Personen mit a-MCI unterschiedliche kognitive Domänen beeinträchtigt zu sein.

Darüber hinaus weisen Befunde der vorliegenden Studie auf einen möglichen Einfluss der exekutiven Funktionen, wie Arbeitsgedächtnisses und Inhibition, auf Leistungen in anderen kognitiven Domänen. Um das Ausmaß der Beeinträchtigungen der a-MCI-Patienten in diesen Bereichen zu erforschen, erfolgten weitere Untersuchungen mit Hilfe von N-Back- und Augenbewegungsparadigma, deren Ergebnisse anschließend besprochen werden.

### **5.1.2 Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis (N-Back-Paradigma)**

Anhand der Befunde der vorliegenden Studie zu dem visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis ließ sich die Hypothese bestätigen, dass a-MCI Patienten Beeinträchtigungen im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis aufweisen. Zudem belegen die vorliegenden Ergebnisse zahlreiche Studien zu den altersgerechten Alterungseffekten in diesem Bereich.

#### **5.1.2.1 Einfluss der normalen Alterungsprozesse auf Arbeitsgedächtnis**

Es ließen sich keine signifikanten Differenzen in Genauigkeit der Leistungen zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis zwischen den jungen Kontrollpersonen und älteren

gesunden Probanden feststellen. Diese Befunde widersprechen jedoch den oben besprochenen Ergebnissen der CANTAB-Testbatterie sowie den zitierten Studien (vgl. Cornoldi et al., 2007; De Luca et al., 2003; Kemps et al., 2006). Eine mögliche Ursache für die widersprüchlichen Ergebnisse könnte in den Methoden liegen, die zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses eingesetzt wurden. So wurden die Leistungsfähigkeiten dieser kognitiven Domäne in CANTAB anhand von zwei Parameter gemessen, und zwar *SWM between errors* und *SWM strategy*. Der erste Parameter gibt an, wie häufig der Proband ein Rechteck anzeigt, in dem er bereits einen blauen Stein gefunden hat. Somit bezieht sich das Leistungsniveau in diesem Test auf die Anzahl der *false alarms*, die in einem Trial öfters begangen werden können. Der zweite Parameter wird zur Beurteilung des Probanden für die bestmögliche Strategie zur Aufgaben-Lösung angewendet (CANTAB, 2006a), was mit den Planungsfähigkeiten des Probanden zusammenhängt. Dahingegen bezieht sich die Leistung im 2-Back-Paradigma auf die Anzahl der richtigen Antworten, wobei in einem Durchgang eine begrenzte Anzahl der Antworten möglich ist. Außerdem wird in dieser Aufgabe alle 3 Sekunden ein neuer Stimulus präsentiert. Möglicherweise zeigen die älteren Erwachsenen weniger Probleme in Bezug auf diese Aufgabestellung. Somit können die widersprüchlichen Befunde zwischen der in dieser Arbeit durchgeführten CANTAB-Untersuchung sowie der Studie von De Luca et al. (2003) erklärt werden. Darüber hinaus weist Cornoldi et al. (2007) auf Probleme in inhibitorischen Mechanismen hin, die bei älteren Erwachsenen signifikant mehr Intrusionen verursacht haben. Weitere Studien deuten ebenfalls darauf hin, dass Inhibition bei älteren Erwachsenen nicht nur das Arbeitsgedächtnis zu beeinträchtigen scheint (Sweeney et al., 2001). Zudem weisen Kemps et al. (2006) in ihrer Studie auf Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses sowie anderer exekutiven Funktionen im Bezug auf verwendete Aufgaben hin. Es wurde in dieser Studie eine Gruppe von jungen und drei Gruppen älterer Erwachsenen untersucht, die abhängig vom Alter klassifiziert wurden. Die wenigsten Unterschiede wurden zwischen den Gruppen von 18-25 Jahre alten Personen und 65-74 Jahre alten Probanden festgestellt, wobei diese Gruppen als *young* und *young-old* im Gegensatz zu den *middle-old* und *old-old* bezeichnet wurden. Da die in der vorliegenden Studie untersuchten älteren Kontrollpersonen sich in dem Altersbe-

reich der *young-old*-Gruppe platziert haben, sind die Unterschiede im Arbeitsgedächtnis möglicherweise noch nicht so stark ausgeprägt.

Dahingegen bestanden in dieser Studie zwischen den jungen und älteren Erwachsenen signifikante Unterschiede in den Reaktionszeiten. Ähnliche Ergebnisse berichten beispielsweise (Rypma & D’Esposito, 2000). Möglicherweise könnten die verlängerten Reaktionszeiten der älteren Personen auf die altersbedingte psychomotorische Verlangsamung zurückgeführt werden. Allerdings wurde diese Fähigkeit in Rahmen der vorliegenden Studie nicht untersucht.

#### *5.1.2.2 Einfluss der pathologischen Alterungsprozesse auf das Arbeitsgedächtnis*

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der CANTAB-Testbatterie, die sowohl in dieser Arbeit als auch in Studien von Egerhazi et al. (2007) und Saunders & Summers (2010) zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses herangezogen wurde, zeigten die Patienten mit a-MCI im Vergleich zu den älteren Kontrollpersonen Einbußen im visuell-räumlichen 2-Back-Paradigma. Auf die Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses bei Probanden mit a-MCI weisen weiterhin Belleville et al. (2000), Economou et al. (2007) sowie Patalong-Ogiewa et al. (2009) hin.

#### *5.1.2.3 Einfluss des Gen-Status auf das Arbeitsgedächtnis*

Der Einfluss des Gen-Status auf Arbeitsgedächtnisleistungen konnten im Gegensatz zu den CANTAB-Ergebnissen mittels N-Back-Paradigma nicht nachgewiesen werden. Wie bereits in Zusammenhang zu den Ergebnissen zwischen jungen und älteren Erwachsenen ausgeführt, könnten diese Befunde durch die unterschiedlichen Aufgaben zur Erfassung des Arbeitsgedächtnisses erklärt werden. Außerdem waren in der Gruppe der älteren Kontrollprobanden die Reaktionszeiten in der 0-Back-Aufgabe signifikant unterschiedlich. So konnten die ApoE4-neg-Allel-Träger diese Aufgabe im Vergleich zu den ApoE4-carrier schneller lösen.

### **5.1.3 Inhibition (Augenbewegungsparadigma)**

Die Auswirkung des normalen sowie pathologischen Alterns auf Inhibitionsfunktionen wurde mittels okulomotorischer Experimente untersucht. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Untersuchungen diskutiert.

#### *5.1.3.1 Einfluss der normalen Alterungsprozesse auf Inhibition*

In dem Pro-Sakkaden-Paradigma zeigten sich die Unterschiede zwischen den jungen Probanden und der älteren Kontrollgruppe lediglich in den Reaktionszeiten. Es bestanden zudem signifikante Differenzen bezüglich der Fähigkeiten, eine präpotente Reaktion zu inhibieren (Antitask). So zeigte die ältere Kontrollgruppe Einbußen in der Schnelligkeit, dem Anteil der richtigen Antworten sowie der Fähigkeit, falsch ausgeführte Augenbewegungen zu korrigieren.

Diese Befunde stehen im Einklang mit Studien zu visuell-geleiteten Sakkaden bei älteren Erwachsenen. So fanden beispielsweise Sweeney et al. (2001) keine Unterschiede in der Genauigkeit (*accuracy*) in der Ausführung sakkadischer Augenbewegungen bei älteren Personen im Vergleich zu jungen Probanden. Ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit manifestierten sich in dieser Studie hingegen signifikante Differenzen zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Reaktionszeiten und *Accuracy Rate* in Antitask. Die Autoren erklären diese Befunde mit den altersbedingten Veränderungen im frontostriatalen System, die möglicherweise zur Beeinträchtigung der präpotenten Inhibition führen (Sweeney et al., 2001). Zudem weisen Munoz et al. (1998) und Olincy et al. (1997) darauf hin, dass sich die Leistungsfähigkeit in der Antitask-Aufgabe sowie die Reaktionszeiten bei Pro-Sakkaden- über die ganze Lebensspanne verändern. So zeigen Kinder im Alter von 5-8 Jahre längere Reaktionszeiten bei visuell-geleiteten Sakkaden und mehr Fehler in Antitask im Vergleich zu Erwachsenen (20-30 Jahre alt). Ähnliche Leistungen erbringen ältere Probanden verglichen mit jüngeren Erwachsenen (60-79 Jahre alt). In beiden Studien werden diese Diskrepanzen mit Funktionen des frontalen Kortex in Zusammenhang gebracht (Olincy et al., 1997; Munoz et al., 1998). Darüber hinaus weisen Peltsch et al. (2010) darauf hin, dass der Mechanismen zur reflexiven und willentlichen Kontrolle der sakkadischen Augenbewegungen unterschiedliche Alte-



rungeffekte zu Grunde liegen und betonen, dass Aufgaben dieser Art zur Untersuchung altersassozierten Dysfunktionen so genannter *frontal lobe functions* herangezogen werden könnten.

#### 5.1.3.2 Einfluss der pathologischen Alterungsprozesse auf Inhibition

Die Gruppe der Personen mit a-MCI zeigte in dieser Studie keine Auffälligkeiten in den Prosakkaden im Vergleich zur älteren Kontrollgruppe. Es bestanden jedoch Einbußen im Hinblick auf die Inhibitionsmechanismen in der Stichprobe von a-MCI-Patienten. Diese Befunde können durch eine Studie von Traykov et al. (2007) unterstützt werden, in der die Einbußen der inhibitorischen Funktionen mittels Stroop-Test bei Personen mit MCI festgestellt wurden. Dagegen sprechen Befunde von Zhang et al. (2007), die keine signifikanten Unterschiede bei MCI Patienten im Vergleich zu gesunden älteren Erwachsenen in der Stroop-Aufgabe nachweisen konnten. Diese widersprüchlichen Ergebnisse sprechen erneut für die Heterogenität des Krankheitsbildes von MCI. Dabei ist anzumerken, dass die Störung der präpotenten Inhibition in AD oft berichtet wird. So konnten Currie et al. (1991) Einschränkungen der Leistung im Anti-Sakkaden-Paradigma bei Patienten mit AD feststellen und weisen auf die Nützlichkeit dieses Paradigmas bei der Unterscheidung zwischen Personen mit AD und Pseudo-Demenz hin. Beeinträchtigungen in der Ausführung willentlicher Sakkaden und ein Fehlen signifikanter Unterschiede in reflexiven sakkadischen Antworten bei Patienten mit AD im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollpersonen konnten ebenfalls gezeigt werden (Mosimann et al., 2005; Crawford et al., 2005). Zudem haben sich okulomotorische Paradigmen bei der Unterscheidung zwischen verschiedenen Typen der Demenzen und anderen Formen degenerativer Störungen als hilfreich erwiesen, da sich bei diesen Krankheiten jeweils andere Beeinträchtigungsmuster der Augenbewegungen manifestierten (Garbutt et al., 2008). So könnten diejenigen Personen mit MCI Beeinträchtigungen der präpotenten Inhibition aufweisen, die möglicherweise später in AD konvertieren. Daher sollten diese Funktionen detaillierter erforscht werden.

#### 5.1.3.3 Einfluss des Gen-Status auf Inhibition

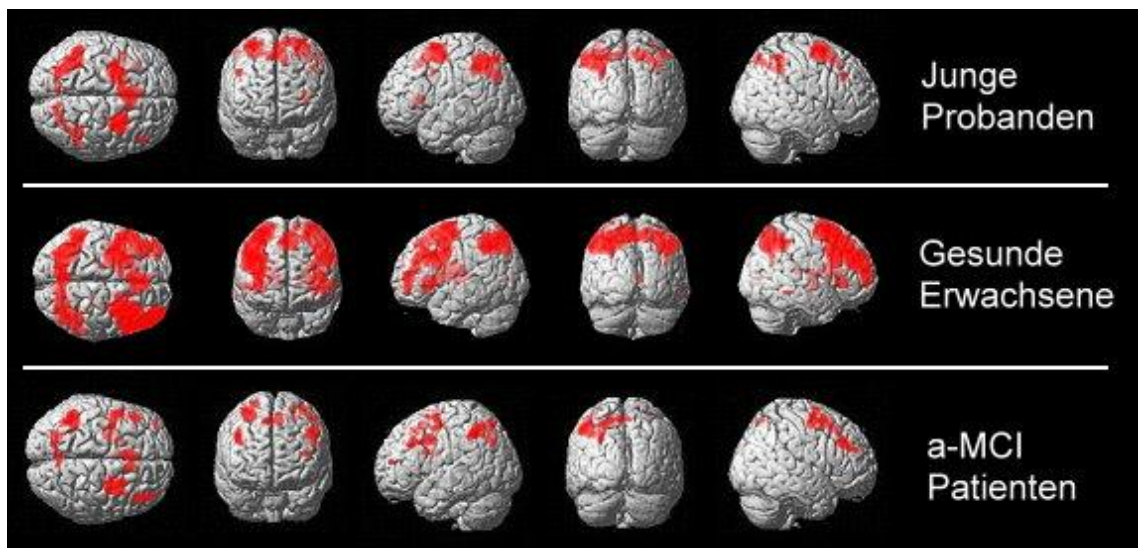
Es konnte keine Auswirkung des ApoE4-pos-Allels auf die Leistungen in Bezug auf visuelle Perzeption sowie Inhibitionsfunktionen in der Gruppe der älteren Kontrollpersonen festgestellt werden. Personen mit a-MCI, die ApoE4-Allel Träger sind, zeigten verlangsamte Reaktionszeiten in den Anti-Sakkaden. Die verlangsamten Antworten in der Inhibitions-Aufgabe können auf ausgeprägtere Einbußen der inhibitorischen Mechanismen in diesen Probanden hinweisen. Die Interpretation dieser Befunde wird allerdings auf Grund weniger Studien zur exekutiven Funktionen bei Personen mit MCI, die ApoE4-carrier sind, erschwert.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse der funktionellen Magnetresonanztomographie**

### **5.2.1 Neuronale Korrelate des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses**

#### **5.2.1.1 Aktivierung innerhalb der Gruppen**

Alle Gruppen aktivierten in Bezug auf das N-Back-Paradigma (2-Back-Aufgabe > 0-Back- Aufgabe) ein ähnliches neuronales Netzwerk von fronto-parietalen Arealen, das mit dem Arbeitsgedächtnis assoziiert wird (für einen Überblick siehe Wager & Smith, 2003; Owen et al., 2005). Im Folgenden wird auf die Aktivierungsmuster innerhalb der Gruppen (vgl. *Abbildung 5.1*) als auch auf die Unterschiede in der neuronalen Antwort zwischen den Gruppen eingegangen. Dabei wird die Rolle der aktivierten Areale bei der in dieser Studie eingesetzten Arbeitsgedächtnis-Aufgabe diskutiert. Zudem werden mögliche Gründe für die in der vorliegenden Arbeit auffindbaren Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen besprochen.



**Abbildung 5.1** Aktivierte Areale in der Arbeitsgedächtnisaufgabe innerhalb der drei Probandengruppen ( $p < 0.05$  (FWE korrigiert)). Sicht von oben, vorne, links, hinten, rechts.

#### 5.2.1.1.1 2-Back > 0-Back / KONjung

Innerhalb der Gruppe der jungen gesunden Probanden war die Aktivierung während der Arbeitsgedächtnis-Aufgabe in folgenden Areal am deutlichsten ausgeprägt: in den bilateralen Bereichen des Gyrus frontalis medius, medialen Gyrus frontalis, Gyrus cinguli, Gyrus frontalis superior, Gyrus precentralis, Precuneus, im linken Lobulus parietalis superior und Lobulus parietalis inferior. All diese Areale gehören zu der Regionen, die mit den N-Back-Aufgaben assoziiert werden (Wager et al., 2003; Owen et al., 2005). Es folgt eine Erklärung der Funktionen, die diese Areale in Bezug auf die N-Back-Aufgabe zu dem visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis einnehmen.

Bei jüngeren Erwachsenen zeigte sich die DLPFC (BA 9, 46) als aktiv, der mit der strategischen Kontrolle von Arbeitsgedächtnisprozessen in Verbindung gebracht wird. Die Studien an Personen mit Schädigung des Frontallappens weisen darauf hin, dass diese Patienten Probleme bei Bearbeitung von Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigen. Zudem wurden diese Defizite mit Problemen in Arbeitsgedächtnisaufgaben assoziiert (Petrides

et al., 1982; Owen et al., 1996). Da die als N-Back konzipierten Aufgaben sehr anspruchsvoll sind und kontinuierliches, gleichzeitiges Aufnehmen und Bearbeiten neuer Informationen erfordern, kann die Aktivierung des DLPFC bei jüngeren Probanden darauf zurückgeführt werden (Braver et al., 2001; Müller et al., 2006). Weiterhin zeigte sich bei den jungen Probanden eine bilaterale Aktivierung im superioren frontalen Kortex (BA 6, 8), die mit einer Aktivierung des BA 9 zum kontinuierlichen „Updaten“ von Informationen in Verbindung gebracht wird (Wager 2003). Die neuronale Antwort der medialen ventrolateralen präfrontalen Areale (VLPFC, BA 45, 47) bei den jungen Kontrollpersonen wird mit dem expliziten Abruf von Gedächtnisinhalten und mit den auf diesen Informationen basierenden Reaktionen in Zusammenhang gebracht (für einen Überblick siehe Owen et al., 2005). Zudem wird die Aktivierung des VLPFC bei allen Arten kognitiver Aufgaben, die abwechselnde Anforderungen an mnemonische und aufmerksamkeitsbedingte Prozesse stellen, berichtet. So ist diese Region an der Selektion, dem Vergleichen und Beurteilen der Stimuli sowohl im Kurz- als auch Langzeitgedächtnis beteiligt (Petrides, 1994). Ebenfalls konnten Studien zum ‚on-line‘- Halten von räumlichen und nicht-räumlichen Informationen (Goldman-Rakic, 1994; Courtney et al., 1998), zum *task switching* (Dove et al., 2000) oder zur Informationsselektion (Rushworth et al., 1997) eine Aktivierung des VLPFC zeigen. Owen (2005) weist darauf hin, dass der VLPFC in N-Back-Task eine Funktion bei Überwachen und gleichzeitigem Vergleichen der sequentiell präsentierten Stimuli hat. Die neuronale Antwort des medialen präfrontalen Kortex (BA 32), die in der Gruppe der jüngeren Erwachsenen auftrat, wird laut der Metaanalyse von Wager et al. (2003) mit selektiver Aufmerksamkeit bezüglich der Merkmale der Stimuli, die im Arbeitsgedächtnis gehalten werden müssen, in Verbindung gebracht. Zudem zeigte sich bei der Teilnehmer der vorliegenden Studie eine Aktivierung des medialen PFC, (BA 32) inklusive anterioren cingulären Kortex und medialen supplementären motorischen Arealen (SMA). Diese Regionen werden mit Aufgaben sowohl zum Informationenspeichern, als auch zur exekutiven Funktionen assoziiert (Wagner et al., 2003). Weiterhin konnte bei jungen Probanden eine Aktivierung des Gyrus cinguli beobachtet werden. Mehrere Studien weisen auf

eine Beteiligung des Gyrus cinguli bei *top-down*-Prozessen wie Fehlerüberwachung hin (Swick et al., 2002; van Veen et al., 2002).

Zusätzlich zu den frontalen Arealen wird in den Studien zum Arbeitsgedächtnis die neuronale Antwort in parietalen Regionen berichtet, vor allem in BA 7 und 40 (e.g., Jonides et al., 1993; Owen et al., 1996, für einen Überblick Owen et al., Wager et al., 2003), die ebenfalls bei den jungen Probanden in dieser Studie auftrat. Wager et al. (2003) weisen darauf hin, dass die neuronale Antwort der Region BA7 im posterioren parietalen Kortex generell mit Exekutiven Funktionen assoziiert werden kann. Weiterhin konnte in Rahmen dieser Studie die Aktivierung des Precuneus beobachtet werden. In der Literatur wird über die Beteiligung des Precuneus bei Abspeicherung der räumlichen und verbalen Informationen berichtet (Bledowski et al., 2009). Zudem zeigen die Ergebnisse der Metaanalyse von Wagner et al. (2003), dass das Speichern der räumlichen Informationen neuronale Aktivierung des primären visuellen Kortex hervorrufen kann. Berman et al. (2002) weisen darauf hin, dass die Areale des posterioren superioren temporalen Sulcus sowie des lateralen occipitotemporalen Kortex bei höheren kognitiven Funktionen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses eine Rolle spielen.

Trotz Befunde einiger Studien (Smith et al., 1996) zu der Lateralisierung der Funktionen des Arbeitsgedächtnisses, abhängig von der Art der präsentierten Stimuli, konnte in Rahmen dieser Arbeit das Aktivierungsmuster in rechten Arealen für räumliche Informationen nicht bestätigt werden. Die meist ausgeprägte kortikale Repräsentation für das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis befand sich in bilateralen fronto-parietalen Regionen. Allerdings konnten die Ergebnisse der Metaanalysen von Wager et al., (2003) und Owen et al. (2005) die unterschiedlichen Aktivierungsmuster für räumliche und nicht räumliche Stimuli ebenfalls nicht bestätigen.

#### 5.2.1.1.2 2-Back > 0-Back / KONalt

Die ältere Kontrollgruppe zeigen in dieser Studie im Vergleich zu den jüngeren Probanden sowie zu den a-MCI-Patienten eine am breitesten ausgeprägte räumliche

Ausdehnung der aktivierten Cluster in den Arealen, die mit Arbeitsgedächtnis assoziiert werden (vgl. *Abbildung 5.1*). Dazu gehörten bilateral frontale Areale im Bereich des Gyrus frontalis medius, Gyrus frontalis superior, medialer Gyrus frontalis Gyrus frontalis inferior Gyrus precentralis sowie parietale Regionen, wie Lobulus parietalis inferior, Lobulus parietalis superior, Precuneus, Cuneus. Außerdem wurden die Bereiche des Gyrus temporalis medius, Thalamus sowie Caudate und Putamen aktiv. Die Bedeutung der klassischen Areale für Arbeitsgedächtnis wurde in Zusammenhang mit Aktivierung der jüngeren Probanden erläutert (vgl. 2-Back > 0-Back | KONjung). Daher wird im Folgenden nur auf die Rolle der bisher nicht besprochenen Regionen eingegangen, die sich in der Gruppe der älteren Erwachsenen bei der Schwelle  $p < 0.05$  (FWE korrigiert) als aktiviert zeigten.

So zeigte sich bei den älteren Kontrollpersonen eine Aktivierung des Gyrus temporal medius (MTL). Die Rolle dieser Region in Prozessen des Arbeitsgedächtnisses gehört zu relativ neuen und kontroversen Themen in der Forschung. Allerdings weisen einige Studien darauf hin, dass der MTL an der Informationsbearbeitung im visuellen Arbeitsgedächtnis beteiligt ist (Ranganath et al., 2004; Axmacher et al., 2008). Zudem konnten Olson et al. (2006) zeigen, dass die Patienten mit einer Schädigung des MTL Beeinträchtigungen bei der Bearbeitung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe aufweisen. Weiterhin weisen Ezzyat & Olson (2008) darauf hin, dass der MTL sowohl die Reaktionszeiten als auch die Genauigkeit (*accuracy*) der Leistungen in Aufgaben zum visuellen Arbeitsgedächtnis beeinflussen kann.

Weiterhin waren in der Gruppe der älteren Kontrollpersonen subkortikalen Regionen aktiv. Auf ihre Beteiligung der bei Bearbeitung der Arbeitsgedächtnisaufgaben weisen zahlreiche Studien hin (Floresco et al., 1999; Vertes, 2002; Nadeau, 2008; Piras et al., 2010). So betont beispielsweise Vertes (2002) die Rolle des Thalamus, und insbesondere des mediodorsalen Nucleus, als einen Verbindungsknoten zwischen präfrontalem Kortex und anderen subkortikalen und kortikalen Gehirnstrukturen. Zudem weisen Piras et al. (2010) daraufhin hin, dass mikrostrukturellen Differenzen in den thalamischen Nuclei, die zum präfrontalen und parieten Kortex projizieren, mit reduzierter Performanz in N-Back signifikant korrelieren und sie somit modulieren können. Eine Aktivie-

rung des Thalamus, Putamen und Caudate während Arbeitsgedächtnisaufgaben wird ebenfalls berichtet (Postle et al., 1999; Rypma et al., 2000) sowie die Metaanalysen von Wager et al. (2003) und Owen et al. (2005).

#### *5.2.1.1.3 2-Back > 0-Back / MCI*

In der vorliegenden Arbeit war bei den a-MCI-Patienten die räumliche Ausdehnung der aktivierten Cluster deutlich geringer als bei den älteren Kontrollpersonen und etwas weniger ausgeprägt als bei den jüngeren Probanden (vgl. *Abbildung 5.1*). Zu den am deutlichsten /räumlich ausgedehntesten aktivierten Clustern gehörten Bereiche des Gyrus frontalis medius, Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis inferior, des medialen Gyrus frontalis, Gyrus cinguli, Gyrus precentralis sowie des Lobulus parietalis inferior, Lobulus parietalis superior, Precuneus und des linken Gyrus supramarginalis. All diese Areale gehören zu dem neuronalen Netzwerk, das in Arbeitsgedächtnisprozesse involviert ist (Wager et al., 2003; Owen et al., 2005). Auf ihre Funktion bei der N-Back-Aufgabe wurde bereits bei Besprechung der Befunde der jungen und älteren gesunden Probanden eingegangen (vgl. 5.2.1.1.1 und 5.2.1.1.2). Zudem ist zu beachten, dass die Aktivierung der linken parietalen Areale neben den bilateral aktivierten Regionen in der Gruppe der a-MCI-Patienten am deutlichsten ausgeprägt war.

#### *5.2.1.2 Gruppenvergleiche*

##### *5.2.1.2.1 2-Back > 0-Back / KONalt > KONjung*

Die älteren gesunden Probanden zeigten im Vergleich zu den jüngeren Personen signifikant höhere bilaterale Aktivierung im Bereich des Cuneus, Precuneus sowie des posterioren cingulären Kortex (PC), Gyrus lingualis, Gyrus occipitalis medius, und Gyrus paracentralis (vgl. *Abbildung 5.2*). Zwischen beiden Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Aktivierung in den mit dem Arbeitsgedächtnis assoziierten frontalen Arealen.



**Abbildung 5.2** *Aktivierten Areale in der Arbeitsgedächtnisaufgabe in der Gruppe der älteren Erwachsenen im Vergleich zu den jüngeren Probanden ( $p < 0.001$  unkorrigiert). Sicht von oben, vorne, links, hinten, rechts.*

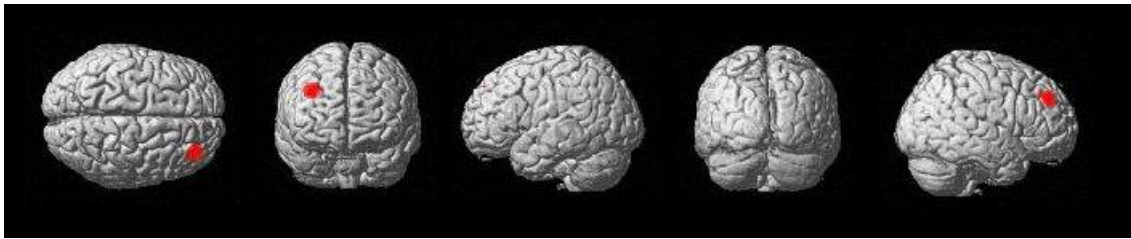
Die Überrekrutierung der okzipitalen Areale steht in Widerspruch zu den Befunden von Cabeza et al. (2004), die eine Verminderung der kortikalen Aktivierung in diesen Arealen und eine höhere neuronale Antwort der präfrontalen und parietalen Bereiche während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (*word delayed-response test*) beobachtet haben. In dieser Studie wird darauf hingewiesen, dass die sensorische Verarbeitung mit dem Alter abnimmt und die Aktivierung der frontalen und parietalen Areale als einen kompensatorischen Mechanismus bei der Aufgabebearbeitung eingesetzt wird (Cabeza et al. 2004). Es unterliegt keinem Zweifel, dass die okzipitalen Areale eine zentrale Rolle für sensorische Verarbeitung visueller Informationen spielen. Allerdings weisen Wager et al. (2003) darauf hin, dass das Speichern von räumlicher Informationen neuronale Aktivierung des primären visuellen Kortex hervorrufen kann. Berman et al. (2002) weisen auf Rolle der extrastriatalen Bereiche im Bezug auf die höheren kognitiven Funktionen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses hin. In einer Studie zu den okulomotorischen Augenbewegungen konnten sie die Beteiligung des posterior-superioren temporalen Sulcus sowie des lateralen okzipitotemporalen Kortex am Speichern und Aufrechterhalten der räumlichen Informationen zeigen (Berman et al., 2002). Ebenfalls weisen Postle & D'Esposito (1999) darauf hin, dass die extrastriatalen Areale innerhalb des BA 19 an der Aufrechterhaltung räumlicher Repräsentation im Arbeitsgedächtnis beteiligt sind. Dabei konnte in dieser Studie keine anatomische Trennung für räumliche Information



(*Where*) und Objekte (*What*) in den mit Arbeitsgedächtnis assoziierten frontalen Arealen nachgewiesen werden (Postle & D’Esposito, 1999). Die Aktivierung des Precuneus (Bledowski et al., 2009) und des cingulären Kortex (LaBar et al., 1999) wird ebenfalls mit den Prozessen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses in Verbindung gebracht. In der vorliegenden Arbeit wurde im Gegensatz zu der Studie von Cabeza et al. (2004) eine visuell-räumliche Aufgabe zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses verwendet und somit könnten diese unterschiedlichen Befunde durch verschiedene Aufgaben erklärt werden. Dabei ist zu betonen, dass die Bearbeitung der Aufgaben, die visuell-räumliche Stimulation verwenden, in der Literatur als deutlich schwieriger für die älteren Erwachsenen im Vergleich zu den verbalen Stimuli bezeichnet werden (Jenkins et al., 2000). Daher kann Überrekrutierung dieser Regionen bei älteren Erwachsenen als kompensatorische Aktivierung interpretiert werden, die zur Bearbeitung der räumlichen Informationen im Arbeitsgedächtnis auf dem ähnlichen Niveau wie jüngeren Probanden eingesetzt werden. Allerdings stehen Befunde der Studie von Cabeza et al. (2004) und der vorliegenden im Einklang mit *Scaffolding Theory of Aging and Cognition* (Park, 2009), die auf eine Überrekrutierung der frontalen, parietalen, mediotemporalen und okzipitalen Regionen bei Aufgaben zur höheren kognitiven Funktionen in älteren Erwachsenen hinweisen (für einen Überblick: Reuter-Lorenz et al., 2010).

#### 5.2.1.2.2 2-Back > 0-Back / KONalt > MCI

Trotz der deutlich weniger ausgeprägten räumlichen Ausdehnung der aktivierten Cluster bei a-MCI-Patienten ergab der Vergleich der älteren Probanden mit dieser Gruppe lediglich eine subtile, jedoch signifikante Differenz in den Bereichen des rechten Gyrus frontalis superior und Gyrus frontalis medius, die erst bei einer liberalen Schwelle ( $t$ -Wert = 3) signifikant wird (vgl. *Abbildung 5.3*). Eine weitere Regions-of-Interest-Analyse ergab einen signifikanten Unterschied in diesem Bereich zugunsten der gesunden älteren Erwachsenen.



**Abbildung 5.3** *Aktivierten Areale in der Arbeitsgedächtnisaufgabe in der Gruppe der älteren Erwachsenen im Vergleich zu a-MCI-Patienten ( $t$ -Wert = 3, unkorrigiert). Sicht von oben, vorne, links, hinten, rechts.*

Dabei erbrachten die Personen mit a-MCI im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant schlechtere Leistung in der Arbeitsgedächtnisaufgabe, sowohl außerhalb als auch im Magnetresonanztomographen. Zudem korrelierten die im Labor erzielten Ergebnisse positiv mit den Verhaltensdaten während der fMRI-Messung. Hierzu muss allerdings erwähnt werden, dass sich die Leistungen der a-MCI-Gruppe im 0-Back-Paradigma signifikant von den Leistungen der Kontrollgruppe unterscheiden haben. Eine Korrelationsanalyse der Reaktionszeiten und *Accuracy Rate* ergab jedoch, dass dies auf so genanntes *Speed-Accuracy-Trade-Off* zurückzuführen ist. So reagierten die a-MCI-Patienten in dem Magnetresonanztomographen schneller als außerhalb und deshalb etwas weniger genau in der 0-Back-Aufgabe. Dahingegen ergab die Korrelation keine solche Wechselwirkung der Reaktionszeiten und Genauigkeit in der 2-Back-Aufgabe. Demnach werden die signifikant schlechteren Ergebnisse der a-MCI-Patienten als tatsächliche Beeinträchtigung des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses interpretiert. Keine signifikanten Unterschiede in der neuronalen Aktivierung zwischen beiden Gruppen bei gleichzeitig schlechteren Leistungen der a-MCI-Patienten könnten auf die Erschöpfung der neuronalen Ressourcen in dieser Gruppe zurückgeführt werden. Auf dieses Mechanismus weist das CRUNCH-Modell zur normalen Alterungseffekten (*The compensation-related utilization of neural circuits hypothesis*) hin, indem postuliert wird, dass die kompensatorischen Mechanismen nur zu einem gewissen Schwierig-

keitsgrad der Aufgaben einsetzbar sind. Wird diese Schwelle überschritten, so zeigen sich Beeinträchtigungen im Performanz (vgl. Cappel et al., 2010).

Dieser Befund widerspricht jedoch der Ergebnissen einer Studie von Yetkin et al. (2005), in der Personen mit MCI ein ausgeprägteres Aktivierungsmuster während einer visuellen Arbeitsgedächtnisaufgabe im rechtem superiorem frontalem Kortex, bilateral im middle temporal und middle frontal Gyrus, anterior cingulate, rechtem fusiformen gyrus sowie linkem supramarginalen Gyrus zeigten. Der erste Unterschied zur vorliegenden Arbeit besteht in der Art der verwendeten Stimulation. So mussten sich die Probanden in der Untersuchung von Yetkin et al. (2005) lediglich Bilder der vom Alltag bekannten Gegenstände wie Bleistift, Löffel, Vase etc. merken. Da diese Aufgabe deutlich einfacher ist, ergaben sich keine signifikanten Leistungsunterschiede zwischen den Gruppen (Yetkin et al., 2005). Ebenso ist die Anzahl der Probanden im Vergleich zu der vorliegenden Studie deutlich geringer, da Yetkin et al. (2005) kleine Stichproben (8 gesunde Kontrollpersonen und 9 MCI-Patienten) untersucht haben, was nicht genug repräsentativ ist. Zudem ist MCI eine sehr heterogene Störung (Nordlund et al., 2005), sodass sich möglicherweise die Ergebnisse der Studie von Yetkin et al. (2005) nicht auf die Population übertragen lassen. Weiterhin wurde als Baseline zu der Arbeitsgedächtnisaufgabe eine *resting-state*-Phase verwendet. Die Befunde einer Studie zum *default mode network* weisen jedoch darauf hin, dass während Bearbeitung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe bei AD, MCI und gesunden Erwachsenen signifikante Unterschiede in der grundlegenden *resting-state*-Aktivierung auftreten (Lustig, 2003; Rombouts et al., 2005; Liu et al., 2008; Rombouts et al., 2009). Diese lassen sich mit den metabolischen Veränderungen im Gehirn infolge des pathologischen Alterns erklären (Greicius, 2004). Um den Einfluss der unterschiedlichen Ausgangspunkte in der neuronalen Aktivierung zu eliminieren, wurde in der vorliegenden Arbeit eine kognitive Aufgabe (0-Back) als Kontrollbedingung zur Arbeitsgedächtnisaufgabe verwendet, worauf in der Literatur zum Alterungsprozessen und *default mode network* hingewiesen wird (D'Esposito et al., 2003; Morcom et al., 2007).

Allerdings muss betont werden, dass es zu diesem Zeitpunkt lediglich zwei Studien zur neuronalen Repräsentationen des Arbeitsgedächtnisses bei MCI-Patienten gibt, was die Diskussion der Befunde deutlich erschwert. Trotz zahlreicher Hinweise auf die Einbußen im Bereich des Arbeitsgedächtnisses bei AD-Patienten, wurde die damit verbundene kortikale Aktivierung in AD ebenso wenig untersucht. Hierbei werden ebenfalls widersprüchliche Befunde berichtet. So konnte sowohl eine erhöhte (Yetkin et al., 2005) als eine verminderte (Lim et al., 2008) kortikale Aktivierung im Bezug auf Arbeitsgedächtnis in AD beobachtet werden.

Aufgrund dieser widersprüchlichen Befunde, die in Bezug auf die Untersuchung der neuronalen Korrelate der altersgerechten sowie pathologischen Alterungseffekte in zahlreichen Studien vorkommen, wird in der Literatur darauf hingewiesen, dass die unterschiedlichen funktionellen Aktivierungsmuster abhängig von neurodegenerativen Prozessen auftreten können (Prvulovic et al., 2005; Reuter-Lorenz et al., 2010). Zudem können sich Unterschiede im Leistungsniveau der älteren Erwachsenen zeigen, die jedoch normalen Alterungsprozessen unterworfen sind (für einen Überblick Hedden et al., 2004; Bishop et al., 2010). Demnach konnten zahlreiche Studien bei normal alternden Personen unterschiedliche Aktivierungsmuster bei der Bearbeitung von Aufgaben zu exekutiven Funktionen abhängig von der erbrachten Leistung nachweisen (Cabeza et al., 2002; Rypma et al., 2002; Grady et al., 2005; Nagel et al., 2009). So kann die Berücksichtigung der Variabilität in den Leistungsfähigkeiten, insbesondere bei älteren Erwachsenen, einen wichtigen Ansatz zur Erfassung der neurokortikalen Aktivität im Verlauf des Alterungsprozesses liefern (Cabeza et al., 2004; Han et al., 2009; Nagel et al., 2009; Bishop et al., 2010). Des Weiteren wird in der Literatur auf ein sehr heterogenes Störungsbild von MCI hingewiesen (z.B. Kramer et al., 2006; Nordlund et al., 2005, Rokwood et al., 2010), wobei die Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen bei diesen Patienten mit einer Konversion zur AD assoziiert wird (Tabert et al., 2006; Rozzini et al., 2007; Johnson et al., 2009). Die Heterogenität der a-MCI-Gruppe im Bezug auf die Leistungsfähigkeiten im Arbeitsgedächtnis zeigte sich ebenso in der vorliegenden Studie. Dabei konnte kein Einfluss des Gen-Status auf die neuronale Aktivierung wäh-

rend Bearbeitung einer visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe nachgewiesen werden.

Daher erfolgte in Rahmen der vorliegenden Arbeit eine weitere Aufteilung der a-MCI-Patienten in zwei Untergruppen, und zwar: *a-MCI-high-performers* und *a-MCI-low-performers*.

#### 5.2.1.2.3 2-Back > 0-Back / KONalt > a-MCI-low-performers

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der neuronalen Aktivierung sowie in der Arbeitsgedächtnisleistung zwischen der Gruppe gesunder Probanden und *a-MCI-high-performers*. Daher könnte geschlossen werden, dass sich bei diesen a-MCI-Patienten trotz der Gedächtniseinbußen keine Beeinträchtigungen des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses manifestieren. Der Vergleich der gesunden Kontrollgruppe mit den *a-MCI-low-performers* ergab dahingegen signifikante Unterschiede auf der neuronalen Ebene. So zeigten die gesunden älteren Probanden erhöhte Aktivierung in dem Bereich des rechten Gyrus frontalis inferior und Gyrus frontalis superior, bilateral im Precuneus, im rechten Gyrus frontalis medius, bilateral in Lobulus parietalis inferior, Lobulus parietalis superior, Gyrus supramarginalis sowie Gyrus angularis (vgl. *Abbildung 5.4*). Diese verminderte kortikale Aktivierung der *a-MCI-low-performers* spiegelt Befunde von funktionellen Studien zu den kognitiven Fähigkeiten der älteren Personen im Vergleich zu den jüngeren Erwachsenen wider (z.B. Rypma & D’Esposito, 2000; Cabeza et al., 2002; Park et al., 2009; Nagel et al., 2009; vgl. auch 1.1.1.3). So konnte die Heterogenität in der Leistungsfähigkeit und deren zu Grunde liegenden neurofunktionellen Veränderungen, die aufgrund des normalen Alterungsprozesses auftritt, ebenso in der Gruppe der a-MCI-Patienten beobachtet werden. Möglicherweise manifestieren sich auf diese Weise interpersonelle Unterschiede in der Prädisposition zur Ausbildung von Alzheimer Demenz. Demnach unterstützen diese Befunde die Hinweise mehrerer Studien zu a-MCI, dass Testung exekutiver Funktionen ein wichtiger Ansatz zur Diagnose von a-MCI leisten kann, da sich auf diese Weise a-MCI-Patienten mit

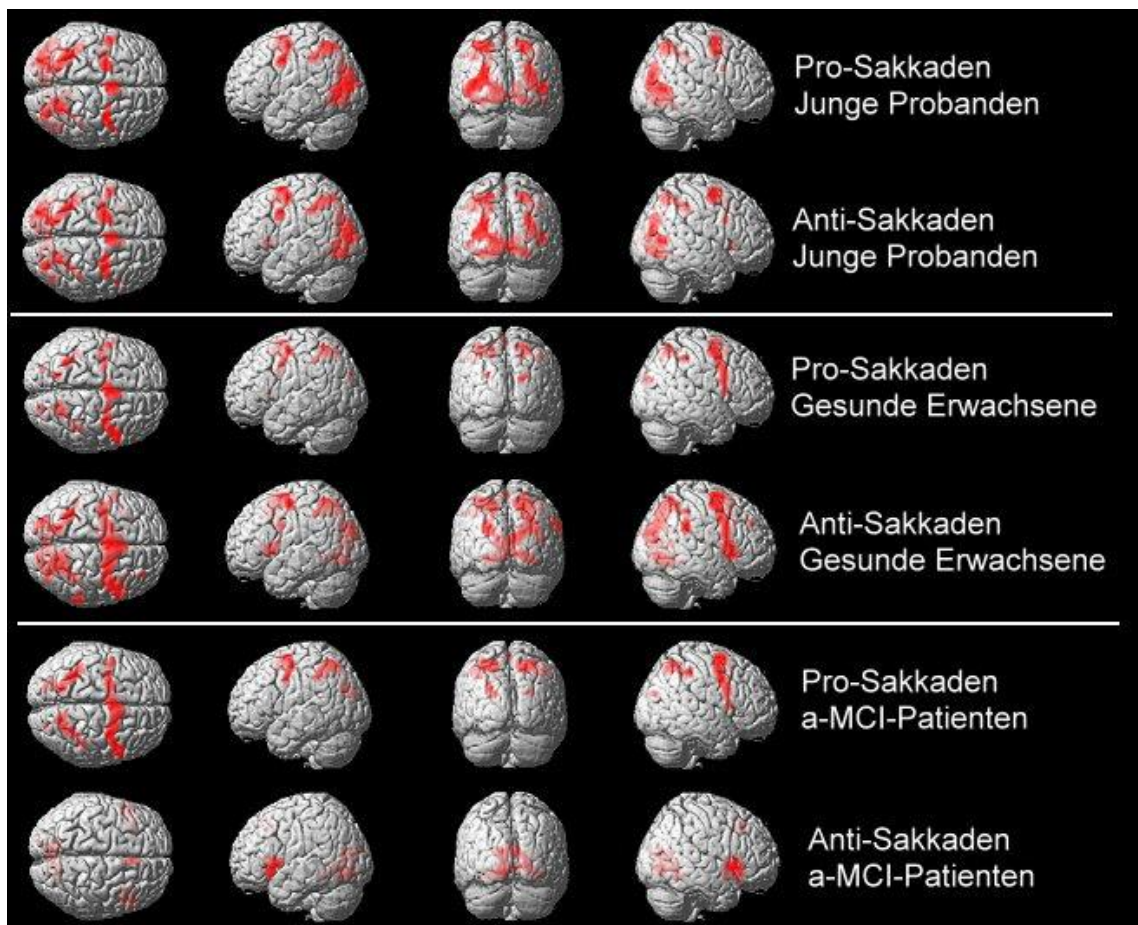
einem hohen Risiko für Demenzentwicklung von anderen a-MCI-Patienten unterscheiden lassen (vgl. Kramer et al., 2006; Nordlund et al., 2005; Tabert et al., 2006).



*Abbildung 5.4 Aktivierte Areale in der Arbeitsgedächtnisaufgabe in der Gruppe der älteren Erwachsenen im Vergleich zu a-MCI-low-performers ( $p < 0.001$  korrigiert). Sicht von oben, vorne, links, hinten, rechts.*

### **5.2.2 Neuronale Korrelate der Inhibition (Augenbewegungsparadigma)**

In allen Gruppen zeigte sich während Ausführung der Augenbewegungen eine breite neuronale Aktivierung der parietalen und frontalen Augenfelder sowie des Cuneus, die auch in zahlreichen Studien zur Pro- und Anti-Sakkaden berichtet wird (Pierrot-Deseilligny et al., 1991; Matsuda et al., 2004; Ford et al., 2005; Leigh et al., 2006; Parton et al., 2007). Einen Überblick über die aktivierten Areale für jede Bedingung liefert die *Abbildung 5.5*.



**Abbildung 5.5** Neuronale Aktivierung während Ausführung der Pro-Sakkaden und der Anti-Sakkaden in den drei Probandengruppen ( $p < 0.05$  (FWE korrigiert),  $k = 20$ ). Sicht von oben, links, hinten, rechts.

#### 5.2.2.1 Unterschiede innerhalb der Gruppen

Zur Überprüfung der neuronalen Korrelate der Inhibition wurde in allen Gruppen die Aktivierung während der Pro- und Anti-Sakkaden miteinander verglichen. Im Folgenden wird zunächst auf die Vergleiche innerhalb der Gruppen und dann auf die Gruppenunterschiede in den Aktivierungsmustern eingegangen.

#### 5.2.2.1.1 *Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden / KONjung*

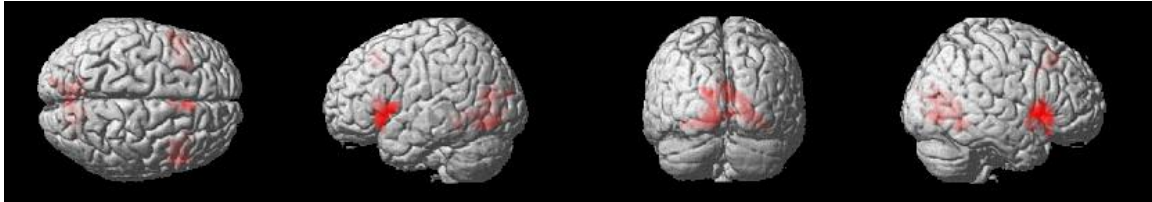
In der Gruppe der jungen Probanden traten keine signifikanten Unterschiede in der kortikalen Aktivierung zwischen beiden Aufgaben auf. Ähnliche Befunde konnten beispielsweise Ford et al. (2005) zeigen, die keine signifikanten Differenzen auf der neuronalen Ebene zwischen korrekt ausgeführten Anti-Sakkaden und Pro-Sakkaden bei gesunden jungen Erwachsenen berichten. Dahingegen trat in dieser Studie erhöhte Aktivierung im Bereich des dorsalen parieto-okzipitalen Sulcus, inferioren parietalen Kortex, medialen ventralen Precuneus, temporo-parietaler okzipitaler Junction, posteriorem Cingulum und Gyrus parietalis superior in einem umgekehrten Kontrast auf, dass heißt bei Ausführung der Pro-Sakkaden im Vergleich zu den Anti-Sakkaden. Zudem riefen fehlerhaft ausgeführte Antisakkaden höhere neuronale Antwort im anteriorem cingulärem Kortex (ACC) hervor (Ford et al., 2005). Ebenfalls konnten keine Unterschiede in Bezug auf die sakkadische Inhibition bei gesunden Probanden in einer Studie von Reuter et al. (2010) gefunden werden. Allerdings weisen andere Studien darauf hin, dass die anti-sakkadischen Augenbewegungen mit erhöhter Aktivierung im dorso-lateralen präfrontalen Kortex (Ploner et al., 2005) assoziiert werden können. Dahingegen konnten Brown et al. (2007) keine Unterschiede in der Aktivierung in DLFPC während der Anti-task im Vergleich zur Pro-Sakkaden-Aufgabe finden. In dieser Studie zeigten sich jedoch signifikante Unterschiede in der neuronalen Antwort in den frontalen Augenfeldern (FEF), supplementär-motorischen Arealen, dem intraparietalen Sulcus und dem Precuneus (Brown et al., 2007). Auf die Beteiligung von FEF sowie Colliculus superior an der sakkadischen Inhibition weisen Lo et al. (2009) hin. Weiterhin berichten Dyckmann et al. (2007) eine erhöhte Aktivierung im Precuneus, SEF und FEF bei Ausführung der Anti-Sakkaden im Vergleich zu den Pro-Sakkaden. Dabei weisen einige Studien darauf hin, dass Unterschiede in der neuronalen Antwort zwischen Anti-Sakkaden und Pro-Sakkaden auf die Vorbereitungsphase zurückzuführen sind. So konnten beispielsweise DeSouza et al. (2003) die erhöhte Aktivierung bilateral im Bereich der frontalen Augenfelder und des rechten DLPFC bei Antitask verglichen mit Pro-Sakkaden nur während der Vorbereitung der Augenbewegungen finden. Dahingegen beim Vergleich der Trialabschnitte, in denen eine Sakkade ausgeführt wurde, traten in



dieser Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen Anti-und Pro-Sakkaden auf (DeSouza et al., 2003). Ebenso in der bereits zitierten Studie von Ford et al. (2005) zeigten sich signifikante Differenzen bei der Betrachtung der Vorbereitungsphasen für beide Arten der Augenbewegungen im rechten DLPFC, anterioren cingulären Kortex (ACC) sowie presupplementären Augenfeldern. Dyckman et al. (2007) weisen auf die Aktivierung in FEF, SEF, linkem DLPFC, ACC, intraparietalem Sulcus (IPS) und Precuneus in der Vorbereitungsphase der Anti-Sakkaden im Vergleich zu Pro-Sakkaden auf. Dahingegen postulieren Connolly et al. (2002), dass FEF und nicht IPS eine kritische Rolle in bei der Vorbereitung der Anti-Sakkaden im Vergleich zu Pro-Sakkaden spielt. Zudem berichten Matsuda et al. (2004), dass mit der Ausführung der Antisakkaden zwei neuronale Netzwerke in Verbindung gebracht werden können, und zwar der fronto-parietaler Netzwerk sowie frontostriato-thalamo-kortikaler Netzwerk. Keine signifikanten Unterschiede in der neuronalen Antwort bei Anti-Sakkaden und Pro-Sakkaden in der vorliegenden Studie können daher dadurch erklärt werden, dass nicht die zu der Vorbereitungsphase der Augenbewegungen zugehörigen Trialabschnitte, sondern die Ausführungsphasen der Pro-und Antisakkaden analysiert wurden. Außerdem wurde das Paradigma als Mixed-Design konzipiert, da andererseits die Aufgaben für ältere Erwachsenen und a-MCI-Patienten zu schwer gewesen wären. Das bedeutet, dass jede Aufgabe in mehreren Blöcken präsentiert wurde, jedoch als Event-Related modelliert wurde. Möglicherweise könnte es ein schwächeres Signal im Vergleich zu den klassischen Event-Related Studien hervorrufen. Dafür spricht die Tatsache, dass bei einer niedrigeren Schwelle eine erhöhte neuronale Aktivierung in dem Inhibitions-Kontrast auftrat. Auf eine ähnlich schwach ausgeprägte neuronale Antwort wird bezüglich des Vergleich der Anti-Sakkaden mit Pro-Sakkaden in der Studie von Reuter et al. (2010) hingewiesen.

#### 5.2.2.1.2 *Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden / KONalt*

Im Gegensatz zu den jüngeren Probanden zeigten sich bei älteren Kontrollpersonen signifikante Unterschiede in der kortikalen Aktivierung beim Vergleich des Antitasks mit der Pro-Sakkaden-Aufgabe (vgl. *Abbildung 5.6* )

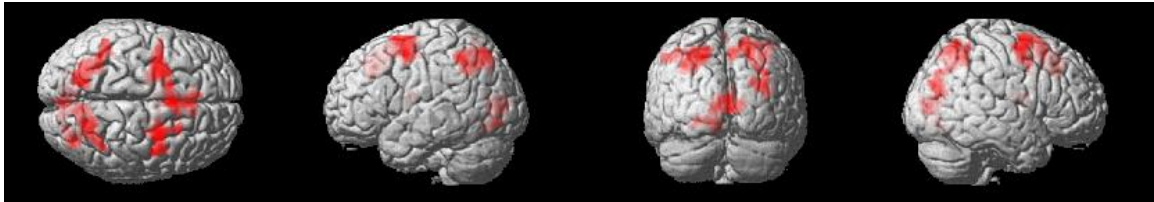


**Abbildung 5.6 Neuronale Aktivierung im Bezug auf die sakkadische Inhibition in der Gruppe der gesunden älteren Probanden ( $p < 0.001$  (unkorrigiert). Sicht von oben, links, hinten, rechts.**

So trat eine erhöhte neuronale Antwort bezüglich der sakkadischen Inhibition bei älteren Erwachsenen bilateral im Bereich des supplementary motor area, Gyrus frontalis inferior pars opercularis, Gyrus precentralis, Insula, Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis medius, Gyrus occipitalis medius, Calcarine, Gyrus lingualis, Gyrus occipitalis superior sowie im rechten Gyrus supramarginalis, Gyrus temporalis medius und Putamen auf. Wie bereits beschrieben, werden die Areale des DLPFC, FEF sowie SEF mit der volitionellen Kontrolle der sakkadischen Augenbewegungen assoziiert (Ploner et al., 2005; Brown et al., 2007; Dyckmann et al., 2007). Vor allem wird FEF mit der sakkadischen Inhibition in Verbindung gebracht (Lo et al., 2009). Zudem wird die erhöhte Aktivierung des supramarginalen Gyrus bei Antitask im Vergleich zu Pro-Sakkaden mit der Funktion des *attentional shift* und sakkadischer Kontrolle assoziiert (Matsuda et al., 2004). Da der Gyrus temporalis medius an der Informationsbearbeitung im visuellen Arbeitsgedächtnis beteiligt ist (Ranganath and D’Esposito 2001; Axmacher et al., 2008), könnte deren Aktivierung mit dem Aufrechterhalten der Position, zu der die Augenbewegungen ausgeführt werden sollten, in Verbindung gesetzt werden.

#### 5.2.2.1.3 *Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden / MCI*

Die Patienten mit a-MCI zeigten sehr breite räumliche Ausdehnung der signifikant aktivierten Clustern im Bezug auf die sakkadische Inhibition (vgl. *Abbildung 5.7*).



***Abbildung 5.7 Neuronale Aktivierung im Bezug auf die sakkadische Inhibition in der Gruppe der a-MCI-Patienten ( $p < 0.001$  (unkorrigiert). Sicht von oben, links, hinten, rechts.***

Zu dem neuronalen Aktivierungsmuster gehörten bilaterale Bereiche des Gyrus frontalis medius, Gyrus occipitalis medius, Gyrus occipitalis superior, gyrus frontalis inferior pars opercularis, supplementary motor area, Lobulus parietalis superior, Lobulus parietalis inferior, Gyrus lingualis, Rolandic operculum, Gyrus precentralis, Gyrus fusiformis, Putamen sowie der Insula. Hierbei trat eine ähnliche Tendenz in der kortikalen Aktivierung wie bei älteren gesunden Probanden auf, die mit sakkadischer Inhibition assoziiert werden kann. Desweiteren gehören parietale und okzipitale Areale zu den Netzwerken, die von Matsuda et al. (2004) als Kontrollmechanismen bei Anti-Sakkaden berichtet werden.

#### 5.2.2.2 *Gruppenvergleiche*

Für die Gruppenvergleiche wurde eine *Regions-of-Interest*-Analyse der Aktivierung in den für die Ausführung der Augenbewegungen typischen Arealen durchgeführt (vgl. 4.4.2.2.2). Im Folgenden werden zunächst die Unterschiede in den Paradigmen im Vergleich zu der *Resting-State*-Bedingung erläutert. Danach werden die Resultate des Vergleichs zwischen Anti-Sakkaden und Pro-Sakkaden beschrieben. Dabei ist anzumerken, dass lediglich diese Kontraste besprochen werden, die zu signifikanten Unterschieden

geführt haben bzw. bei denen Tendenzen auftraten, die für die Fragestellung vom Interesse sind.

#### 5.2.2.2.1 *Pro-Sakkaden / KONjung > KONalt*

Bei der Aufgabe zu Pro-Sakkaden konnten signifikante Unterschiede in der kortikalen Aktivierung im linken frontalen Augenfeld sowie bilateral im intraparietalen Sulcus zugunsten der jüngeren Probanden im Vergleich zu den älteren Kontrollpersonen gezeigt werden. Dabei muss angemerkt werden, dass nur die Aktivierung des linken FEF nach der Korrektur für multiple Vergleiche signifikant bleibt. Da es sich jedoch um subtile Veränderungen der neuronalen Antwort handelt, die möglicherweise unter Zuhilfenahme von klassischen *Event-Related-Design* stärker ausgeprägt wären, wird im Folgenden auf die Unterschiede sowohl im Bereich des FEF sowie IPS eingegangen. So werden beide Areale, wie bereits erwähnt, mit der Planung und Ausführung einer sakkadischen Antwort assoziiert (Brown et al., 2006; für einen Überblick: Leigh & Zee, 2006). Die Augenbewegungsdaten beider Gruppen konnten lediglich außerhalb vom Magnetresonanztomographen erhoben werden, was Interpretation der neuronalen Aktivierung erschwerte. Würde man sich auf die Performanz der Probanden in dem Eye-Tracking-Labor beziehen, so könnte darauf geschlossen werden, dass älteren Probanden auf der Verhaltensebene keine Probleme bis auf die verlangsamten Reaktionszeiten bei der Ausführung der korrekten Prosakkaden zeigen, jedoch mehr ausgeprägte Aktivierung aufweisen. Allerdings steht dieser Befund im Widerspruch zur Studie von Nelles et al. (2009), die auf eine verminderte Aktivierung während der Pro-Sakkaden bei jüngeren Erwachsenen hinweisen. Hierbei werden jedoch keine Verhaltensdaten berichtet. Zudem konnten Raemaekers et al. (2006) eine allgemeine Verminderung der kortikalen Aktivierung während der Ausführung der Pro-Sakkaden bei älteren Erwachsenen im Vergleich zu den jungen Personen feststellen, wobei beide Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der Leistungen zeigten. Weiterhin wird in dieser Studie berichtet, dass mit zunehmendem Alter frontale Areale stärker aktiviert werden als parietale Areale. Im Gegensatz dazu war bei den jüngeren Personen die Aktivierung der parietalen Areale

stärker ausgeprägt als die frontale Aktivierung (Raemaekers et al., 2006). In der vorliegenden Arbeit war der Unterschied in der neuronalen Antwort zwischen beiden Gruppen deutlicher in FEF als in IPS, was den Befunden von Raemaekers et al. (2006) widerspricht. Die Aktivierung von FEF wird allerdings mit Ausführung der Augenbewegungen assoziiert, wohingegen die parietalen Areale mit räumlicher Aufmerksamkeit in Verbindung gebracht werden. Die Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wird jedoch erschwert, da bisher altersbedingte neuronale Veränderungen im Bezug auf okulomotorische Paradigmen nur selten untersucht wurden.

#### *5.2.2.2.2 Pro-Sakkaden / KONalt > MCI*

Weiterhin konnte in der vorliegenden Arbeit eine signifikant höhere Aktivierung der supplementären Augenfelder bei Bearbeitung der Pro-Sakkaden-Aufgabe in der Gruppe der älteren Kontrollpersonen im Vergleich zu den a-MCI Patienten gezeigt werden. In einer Studie mit Patienten mit Verdacht auf AD trat allerdings im Bereichs des IPS höhere Aktivierung bei einer Pro-Sakkaden-Aufgabe (Thulborn et al., 2000) auf. Eine weitere Diskussion der Befunde mit anderen Studien ist leider nicht möglich, da es keine Arbeiten zu diesem Thema vorliegen.

#### *5.2.2.2.3 Anti-Sakkaden / KONjung > KONalt*

Der Vergleich der Aktivierung bei Generierung der Anti-Sakkaden ergab signifikante Unterschiede im linken frontalen Augenfeld ebenfalls zugunsten der jüngeren Probanden. Eine erhöhte Aktivierung des rechten FEF könnte auf eine intensivere Beanspruchung dieser Areale bei Inhibieren der reflexiven Sakkaden und Ausführung einer alternativen Augenbewegung in der Gruppe der jüngeren Erwachsenen hinweisen. Die älteren Erwachsenen weisen Probleme bei der Inhibitionsaufgabe auf der Verhaltensebene auf, die möglicherweise mit einer verminderten Aktivierung einhergehen. Diese Befunde stehen im Widerspruch zu der Studie von Raemaekers et al. (2006), die bei Anti-Sakkaden verglichen mit Prosakkaden keine altersassoziierten Unterschiede in der Aktivierung zwischen den älteren und jüngeren Personen feststellen konnten. Allerdings

weisen die Autoren darauf hin, dass in ihrer Studie, im Gegensatz zu den meisten behavioralen Augenbewegungsuntersuchungen, keine signifikanten Leistungsunterschiede in Antitask zwischen den Gruppen der jungen und älteren Probanden auftraten (Raemaekers et al., 2006). Möglicherweise spiegeln die Veränderungen in der neuronalen Aktivierung, die in der vorliegenden Arbeit zu finden waren, Probleme der älteren Probanden wider, die Anti-Sakkaden auszuführen (vgl. 4.3).

#### *5.2.2.2.4 Anti-Sakkaden / KONalt > MCI*

In Bezug auf Anti-task zeigte sich eine tendenziell höhere Aktivierung in den supplementären Augenfeldern sowie dem rechten VLPFC bei älteren Kontrollpersonen im Vergleich zu den a-MCI-Patienten. In der Literatur wird auf die Rolle des SEF bei der Suppression präpotenter Reaktionen hingewiesen (Merriam et al., 2001; Cornelissen et al., 2002). Zudem wird die Aktivierung des VLPFC bei Bearbeitung der Aufgaben berichtet, die aufmerksamkeitsbedingte Prozesse beanspruchen, wie beispielsweise zur Informationsselektion (Rushworth et al., 1997), zum *task switching* (Dove et al., 2000) oder Aufrechterhalten räumlicher Informationen (Goldman-Rakic, 1994; Courtney et al., 1998). All diese Funktionen werden an der Inhibition einer reflexiven Sakkade und Ausführen Augenbewegungen in die entgegengesetzte Richtung beteiligt. Da die Patienten mit a-MCI im Vergleich zu den älteren gesunden Probanden signifikant schlechter in der Antitask abgeschnitten haben, spricht dieser Befund möglicherweise für subtile Veränderungen der neuronalen Aktivierung bei a-MCI, die mit den Problemen auf der Verhaltensebene auftreten.

#### *5.2.2.2.5 Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden / MCI > KONalt*

Die Analyse der neuronalen Aktivierung für den Vergleich zwischen Pro-Sakkaden und Anti-Sakkaden ergab signifikant stärkere Aktivierung im linken Gyrus angularis bei den a-MCI-Patienten verglichen mit älteren Kontrollpersonen. Es gibt Hinweise darauf, dass diese Region in die Wahrnehmung peripherer visuell-räumlichen Stimuli involviert ist (Göbel et al., 2001). Ebenfalls wird auf eine Rolle des Gyrus angularis bei der bewuss-

ten Überwachung eigener beabsichtigten Aktionen hingewiesen, und insbesondere wenn sie mit motorischen Reaktionen verbunden werden (Farrer et al., 2008). Daher könnte die stärkere Beanspruchung dieser Region bei a-MCI-Patienten das Bemühen widerspiegeln, die präpotente Aktion zu inhibieren. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass sowohl ältere Kontrollpersonen als auch a-MCI-Patienten Einbußen der inhibitorischen Kontrolle aufwiesen. So erbrachten die älteren Probanden signifikant schlechtere Leistung im Vergleich zu den jüngeren Erwachsenen und die a-MCI-Patienten schnitten signifikant schlechter ab, wenn sie mit älteren Gesunden verglichen werden. Dabei sind die auf der neuronalen Ebene aufgetretenen Veränderungen hinsichtlich der Inhibition eher subtiler Natur. Würde man die Ergebnisse im Hinblick auf das HAROLD-Modell betrachten (Cabeza et al., 2002), so könnte gezeigt werden, dass bei keiner der älteren Gruppen kompensatorische Mechanismen im Bezug auf inhibitorische Kontrolle auftreten. Dementsprechend zeigen sich Einbußen dieser Funktion sowohl bei alterungsgerechten als auch pathologischen Alterungsprozessen in der Performanz.

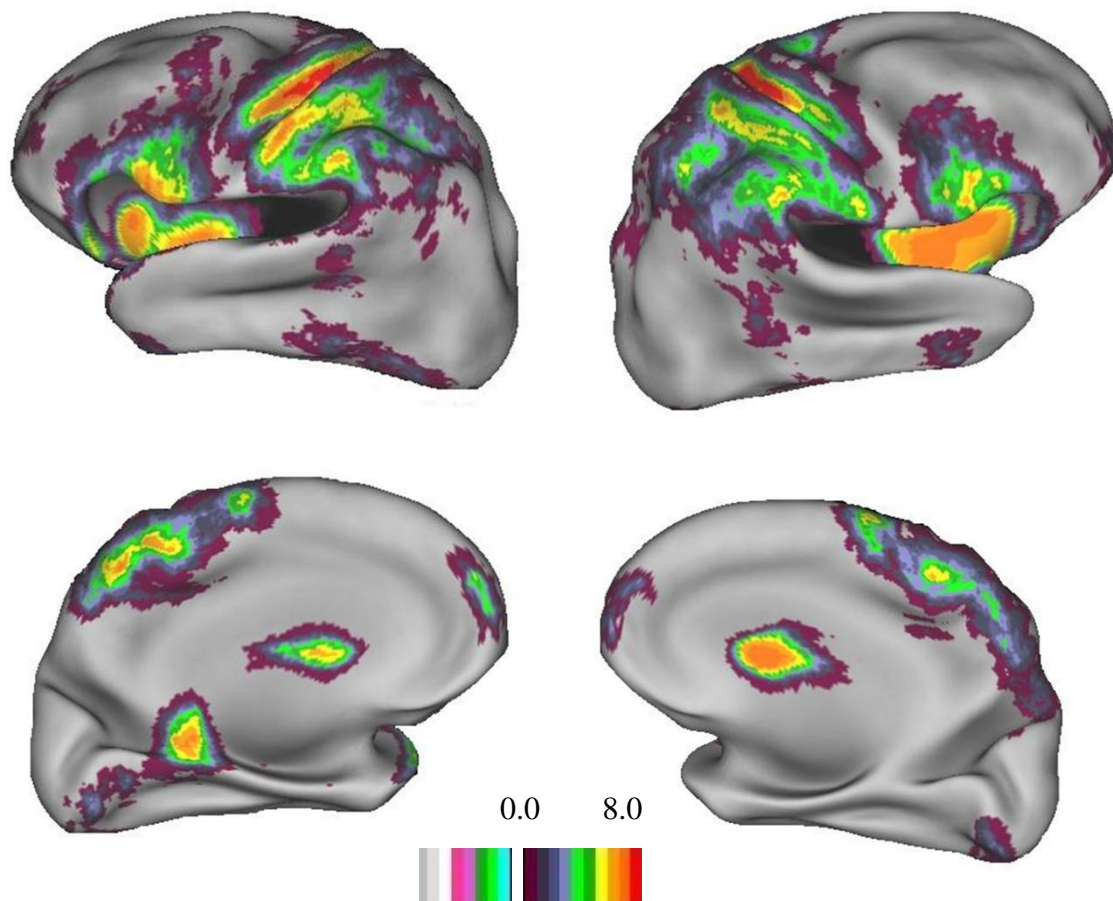
Es sei angemerkt, dass sich in der vorliegenden Arbeit kein Einfluss des Gen-Status auf die kortikale Aktivierung beim Ausführen der Pro-Sakkaden und Anti-Sakkaden nachweisen lies (vgl. 4.4.2.2.2).

### **5.2.3 Diskussion der strukturellen Befunde**

Zur Überprüfung möglicher lokaler hirnmorphologischer Differenzen zwischen gesunden jungen Personen, älteren Probanden und a-MCI-Patienten wurde die Methode der voxelbasierten Morphometrie herangezogen. So manifestierte sich bei der morphometrischen Analyse der Einfluss altersgerechten Alterungsprozesse auf die Dichte der grauen Substanz. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den älteren Erwachsenen und a-MCI-Patienten. Der Vergleich der morphometrischen Daten zwischen den Gruppen, die nach dem Genotyp klassifiziert wurden, resultierte in keinen signifikanten Unterschieden. Zwischen den Gruppen *a-MCI-low-performers* und *a-*

MCI-high-performers waren keine signifikanten Differenzen in der grauen Substanz auffindbar.

Die gewebespezifischen Veränderungen aufgrund der altersgerechten Alterungsprozesse konnten in ausgedehnten kortikalen sowie subkortikalen Arealen gefunden werden (vgl. *Abbildung 5.8*).



***Abbildung 5.8 Volumetrische Veränderungen aufgrund des normalen Alterns bei älteren Erwachsenen im Vergleich zu jungen Probanden ( $p < 0.05$  (FWE korrigiert). Sicht von links und rechts.***



So zeigten sich volumetrische Verminderungen in der Gruppe der älteren Erwachsenen bilateral im Bereich des Gyrus temporalis superior, Gyrus postcentralis, Lobulus parietalis inferior, Gyrus precentralis, Gyrus fusiformis, Gyrus occipitalis inferior, Gyrus occipitalis medius, Culmen, Tuber, Vermis, Putamen, Gyrus parahippocampalis, Gyrus lingualis, Precuneus, Gyrus angularis, Gyrus frontalis inferior, Gyrus frontalis superior, des medialen Gyrus frontalis, Gyrus frontalis medius, Lobulus parietalis superior, Gyrus temporalis inferior, Nucleus lentiformis, Gyrus occipitalis superior sowie in linkem Bereich der Pons.

Dieser Befund steht im Einklang mit den Ergebnissen zahlreicher Studien zur altersbedingten Degeneration der Hirnvolumina (Haug et al., 1991; Resnick et al., 2003; Raz et al., 2005; Kalpouzos et al., 2009; Walhovd et al., 2010). Die ausgedehnte Atrophie der präfrontalen Areale ist laut der *developmental hypothesis* von Grieve et al. (2005) auf die stärkere Vulnerabilität der am spätesten im Verlauf der Phylo- und Ontogenese entwickelten Gehirnregionen zurückzuführen. Die Dichteminderung der grauen Substanz im Bereich des temporalen und posterioren parietalen Kortex wurde ebenso in mehreren Studien berichtet (Coffey et al., 1992; Courchesne et al., 2000; Good et al., 2001; Tisserand et al., 2004). Allerdings zeigen sich die okzipitalen Areale als am wenigsten im Verlauf der Alterungsprozesse betroffen (Raz et al., 2004). Obwohl es in der Literatur ein Konsens im Bezug auf Verminderung der Hirnvolumina aufgrund des normalen Alterns herrscht, gibt es widersprüchliche Befunde hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen altersbedingter Hirnatrophie und kognitiver Beeinträchtigungen bei neuropsychologischen Tests zu Gedächtnisleistungen und zu exekutiven Funktionen. So können beispielsweise laut Tisserand et al. (2004) die kognitiven Einbußen mit Atrophie der präfrontalen, temporalen sowie posterior-parietalen Arealen assoziiert werden. Dahingegen weisen Staff et al. (2006) darauf hin, dass die altersbedingte Abnahme der Hirnvolumina mit den Einbußen in kognitiven Funktionen nicht in Verbindung gebracht werden kann.

In der vorliegenden Studie konnten die Befunde zur lokalen hirnmorphologischen Differenzen zwischen a-MCI-Patienten und älteren gesunden Erwachsenen nicht repliziert

werden (z.B. Hämäläinen et al., 2007; Whitwell et al., 2007; Kalus et al., 2007). Ein Grund hierfür könnte die geringe Anzahl der Probanden sein, aufgrund der die möglichen subtilen volumetrischen Veränderungen zwischen den Gruppen nicht auffindbar waren. So betrug beispielsweise die Stichprobe von Whitwell et al. (2007) 145 Personen jeweils in der Kontroll- sowie Patientengruppe. Die geringe Probandenanzahl könnte ebenso eine Erklärung für keine signifikanten Unterschiede zwischen den *a-MCI-high-performers* und *a-MCI-low-performers* sein. So haben Chang et al. (2009) in ihrer Studie 358 Personen mit MCI untersucht und einen Zusammenhang zwischen der Leistung in exekutiven Funktionen und Gehirnatrophie zeigen können. Kein Einfluss des Gen-Status auf die hirnmorphologischen Strukturen wurde ebenso in der Studien von Cherbuin et al. (2008) und Adamson et al. (2010) beobachtet.

#### **5.2.4 Diskussion des bewegungsbezogenen Therapieversuchs zur Vorbeugung vor Demenz**

##### **5.2.4.1 Allgemeine kognitive Leistungsfähigkeiten (Cantab & WMS-R)**

Bei der Gruppe der a-MCI-Patienten, die an dem Training teilgenommen hat, ließen sich keine Änderungen der körperlichen Leistungsfähigkeit, gemessen in  $\text{VO}_2\text{max/kg}$ , feststellen. Es konnten jedoch signifikante Unterschiede im Test *SWM: strategy der CANTAB-Testbatterie* festgestellt werden, die bei den Trainingsteilnehmern auf eine Verbesserung in der Arbeitsgedächtnisaufgabe hindeuten. Allerdings war dies der einzige Test, in dem die a-MCI-Traininggruppe im Vergleich zu den a-MCI-Patienten ohne Training nach dem dreimonatigen Training verbesserte Leistungsfähigkeiten zeigte. Dieser Befund steht im Einklang mit mehreren randomisiert-kontrollierte Studien an gesunden Probanden, die Auswirkungen eines körperlichen Trainings auf die kognitiven Leistungsfähigkeiten untersucht haben (Scherder et al., 2005; Lautenschlager et al., 2008; Baker, 2010). Weiterhin wird in den neusten Studien berichtet, dass die a-MCI-Patienten vom physischem Training profitieren können (Baker et al., 2010, Scherder et

al., 2010). So konnten beispielsweise Baker et al. (2010) eine Verbesserung der a-MCI-Patienten im *Trail Making Test-B*, im *Stroop Test* und in der verbalen Flüssigkeit feststellen. Der Befund der vorliegenden Studie entspricht der *selective improvement*-Hypothese nach Kramer und Colcombe (2003), die eine selektive Auswirkung körperlicher Fitness auf die Kognition postulierte. Sie zeigten aufgrund eines körperlichen Trainings eine Verbesserung in den Aufgaben, die mit erhöhten Anforderung an exekutive Kontrollprozesse assoziiert werden, wie z. B. Arbeitsgedächtnis, Inhibition, Aufmerksamkeit, sowie der Umgang mit Ambiguität oder visuell-räumlicher Verarbeitung (Colcombe et al., 2003).

Dabei sollte erwähnt werden, dass das Ergebnis von *SWM: strategy* aus der CANTAB-Testbatterie die Leistungen der N-Back-Aufgabe nicht widerspiegelt. Dies könnte darauf zurückgeführt werden, dass die N-Back-Aufgabe anspruchsvoller ist, so dass ein dreimonatiges körperliches Training für eine signifikante Leistungsverbesserung möglicherweise nicht genug intensiv war. Auf die Resultate des N-Back-Paradigmas und der fMRI-Messung wird im Folgenden eingegangen.

#### 5.2.4.2 Ergebnisse der fMRI-Untersuchung

Um den Einfluss eines körperlichen Trainings der a-MCI-Patienten auf die subtilen Unterschiede in der neuronalen Aktivierung zu untersuchen, wurde eine *Regions-of-Interest*-Analyse durchgeführt. Es wurden hypothesengeleitete, strukturelle Regionen definiert, die gewöhnlich mit den Arbeitsgedächtnisaufgaben assoziiert werden: bilateral im Bereich des Gyrus frontalis medius, Gyrus frontalis inferior, Lobule parietalis superior und Lobule parietalis Inferior (für die Beschreibung der Funktion dieser Areale im Bezug auf Arbeitsgedächtnis siehe 5.2.1). Diejenigen a-MCI Patienten, die ein Training erhalten haben, zeigten nach der zweiten Untersuchung eine signifikant erhöhte Aktivierung im Vergleich zu der ersten Untersuchung im Bereich des Gyrus frontalis medius, Gyrus frontalis inferior, Lobule parietalis inferior und im linken superioren parietalen Kortex. Dabei ist zu beachten, dass das körperliche Training bei den a-MCI-

Patienten zu keinen signifikanten Verbesserungen in den Arbeitsgedächtnisleistungen geführt hat.

Die Befunde der vorliegenden Arbeit können mit dem STAC-Modell erklärt werden, in dem postuliert wird, dass bei älteren Personen vor allem in den frontalen Arealen eine erhöhte kortikale Aktivierung auf stärkere Beanspruchung der neuronalen Ressourcen zurückzuführen ist (Park, 2009; Cappell et al., 2010). Demnach würde eine Verminderung der kortikalen Aktivierung in diesen Arealen (*secondary scaffolded areas*) bei gleichen Leistungsfähigkeiten auf eine Effizienzsteigerung der primär für diese Aufgabe zuständigen Netzwerke (*honed networks*) hindeuten (Park, 2009). Ähnlicherweise würde eine Verbesserung der Leistungsfähigkeiten mit Ausbildung kompensatorischer Aktivierung (*scaffold*) in den für die Aufgabe zuständigen Arealen einhergehen. Da sich keine der a-MCI-Gruppen in der Performanz signifikant verbesserte, könnte das Ergebnis der vorliegenden Studie für eine effizientere Rekrutierung der neuronalen Ressourcen bei der a-MCI-Trainingsgruppe sprechen. Die Diskussion der fMRI-Befunde ist allerdings dadurch erschwert, dass der Einfluss eines körperlichen Trainings auf die kortikale Aktivierung bei gesunden älteren Erwachsenen bisher nur selten und bei a-MCI-Patienten mittels fMRI noch nie untersucht wurde.

#### 5.2.4.3 Strukturelle Befunde

Es traten bei der Trainingsgruppe im Vergleich zu a-MCI-Kontrollpersonen keine morphometrischen Veränderungen der Hirnvolumina auf. Dabei suggerieren Befunde mehrerer Studie darauf, dass sogar die Prozesse, die eine substanzielle altersbedingte Änderung zeigen, für eine eventuelle Intervention zugänglich sind (Kramer, 2007). Allerdings weisen Erickson et al. (2009) darauf hin, dass eine körperliche Aktivität von mindestens sechs Monaten dauern sollte, um eine Auswirkung auf das Gehirn zu zeigen. Demnach würden möglicherweise deutlichere Veränderungen erst nach einer doppelt so langen Intervention erfassbar.

## 6. Zusammenfassung, Kritik und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der Frage nachgegangen, ob bei a-MCI-Patienten die kognitiven Funktionen, die eine wichtige Rolle in der visuell-räumlichen Informationsverarbeitung spielen, aufgrund des pathologischen Alterungsprozesses beeinträchtigt sind. Dabei wurden behaviorale sowie neuronale Korrelate im Bezug auf altersgerechten sowie pathologischen Alterungseffekte erforscht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen mit bisher bekannten Befunden zur altersbedingten Veränderungen in kognitiven Leistungsfähigkeiten im Allgemeinen überein. So zeigten die älteren Erwachsenen im Vergleich zu den jungen Probanden Einbußen in den Aufgaben zum visuell-räumlichen Wiedererkennungsgedächtnis, zur visuellen Daueraufmerksamkeit, zum räumlichen Planungsvermögen sowie zur präpotenten Inhibition. Allerdings konnten in der Gruppe der älteren Personen keine Beeinträchtigungen des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses festgestellt werden. Diese Befunde beruhen möglicherweise auf einem Altersunterschied der älteren Probanden, die in der vorliegenden Studie im Durchschnitt jünger waren als in den diskutierten Studien, da die Leistungen des Arbeitsgedächtnisses über die Lebensspanne linear abnehmen (*life-long decline*). Zudem manifestierte sich bei älteren Erwachsenen im Vergleich zu den jungen Probanden während der Bearbeitung einer visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe eine höhere kortikale Aktivierung in okzipitalen Regionen. Daraus lässt sich schließen, dass sie zusätzliche Hirnareale beanspruchen müssen, um auf das gleiche Performanz-Niveau wie die jungen Erwachsenen zu kommen (vgl. STAC-Modell und HAROLD-Modell). Die Analyse der kortikalen Aktivierung im Bezug auf Inhibitionsprozesse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Personen, was zusammen mit der Abnahme der Leistungsfähigkeiten in der inhibitorischen Kontrolle auf die Erschöpfung der neuronalen Ressourcen bei älteren Erwachsenen hinweisen kann (vgl. CRUNCH- und STAC-Modell). Darüber hinaus bestätigt die vorliegende Analyse mittels voxelbasierter Morphometrie die Befunde zahlreicher Studien zur altersbedingten Degeneration in Hirnvolumina, insbesondere in frontalen Bereichen. Da die inhibitorischen Kontrollmechanismen mit Aktivierung von FEF assoziiert werden, kann die ausgeprägte volumetrische Verminderung dieses Be-

reichs bei älteren Erwachsenen mit den Einbußen in Inhibitionsfunktionen in Verbindung gebracht werden.

Weiterhin konnten in der vorliegenden Studie die pathologischen Veränderungen hinsichtlich der visuell-räumlichen Informationsverarbeitungsprozessen gezeigt werden. So schnitten die a-MCI-Patienten im Vergleich zu den älteren Kontrollpersonen in Aufgaben zum visuellen Wiedererkennungsgedächtnis, räumlichen Planungsvermögen, visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis und zur präpotenten Inhibition signifikant schlechter ab. Darüber hinaus manifestierte sich eine in Bezug auf die Leistungsfähigkeiten des Arbeitsgedächtnisses oft berichtete Heterogenität der a-MCI-Gruppe. Diese Unterschiede zwischen beiden Gruppen spiegelten ebenfalls die neuronalen Befunde der vorliegenden Studie wider. So trat bei den a-MCI-*low-performers* verglichen mit gesunden älteren Kontrollpersonen verminderte kortikale Aktivierung in fronto-parietalem Netzwerk auf, was mit den Funktionen des Arbeitsgedächtnisses assoziiert wird. Eine Erklärung dafür können mögliche interpersonelle Unterschiede in der Prädisposition zur Ausbildung von Alzheimer Demenz sein. Dafür sprechen die neuropsychologischen Befunde longitudinaler Studien, in denen sich die Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen bei a-MCI-Patienten als Prädiktoren der künftigen Konversion zur AD gezeigt haben (Tabert et al., 2006; Rozzini et al., 2007; Johnson et al., 2009). Das Fehlen signifikanter Unterschiede, bis auf die erhöhte Antwort im Gyrus angularis, bei den a-MCI-Patienten im Vergleich zu den gesunden älteren Personen im Bezug auf die Inhibition in der kortikalen Aktivierung, kann auf die mangelnden neuronalen Ressourcen zurückgeführt werden (vgl. CRUNCH – und SCAT-Modell). Die Befunde der vorliegenden Arbeit zu strukturellen Veränderungen der Hirnvolumina bei den a-MCI-Patienten stehen im Widerspruch zu anderen Studien. Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass die meisten VBM-Studien deutlich größere Stichproben untersuchten.

In Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte ein signifikanter Einfluss des ApoE-Genotyps auf die kognitive Leistungsfähigkeit in *Blockspanne: rückwärts* (Arbeitsgedächtnis) und Reaktionszeiten in der Gruppe gesunden älteren Kontrollpersonen und in Reaktionszeiten bei a-MCI-Patienten zugunsten der ApoE4-*non-carrier* gezeigt werden.

Es ließ sich jedoch kein Einfluss des Gen-Status auf die kortikale Aktivierung im Arbeitsgedächtnis und Inhibition nachweisen. Weiterhin gab es keine signifikanten Unterschiede in der Hirnstruktur zwischen den Apo-Allel-E4-*carrier* und – *non-carrier*. Diese Befunde könnten einerseits aufgrund geringer Stichprobengröße verursacht werden, andererseits spielen möglicherweise weitere Faktoren in den Alterungsprozessen im Bezug auf visuell-räumliche Informationsverarbeitung eine wichtigere Rolle (vgl. Park et al., 2009; Reuter-Lorenz et al., 2010).

Zusammenfassend wurde in dieser Studie erneut nachgewiesen, dass MCI als ein Übergangstadium zwischen altersgerechten und pathologischen Alterungsprozessen angesehen werden kann. Desweiteren wurde gezeigt, dass die oft in der Literatur berichtete Heterogenität, die sich bei diesen Patienten auf der Verhaltensebene manifestierte, ebenso auf der kortikalen Ebene zum Vorschein kommt. So reichen bei den a-MCI-Patienten mit kognitivem Abbau in den visuell-räumlichen Leistungsfähigkeiten die neuronalen Kompensationsmechanismen nicht mehr aus, um die kognitiven Anforderungen zu erfüllen. Das Fehlen einer derartigen Erschöpfung von neuronalen Ressourcen bei gut abschneidenden a-MCI-Patienten weist auf deren Fähigkeiten zum so genannten *compensatory scaffolding* (vgl. Park et al. 2010). Da die Einbußen in den exekutiven Funktionen bei MCI-Patienten mit der Konversion zur Alzheimer Demenz in Zusammenhang gebracht werden, könnten die Veränderungen auf der kortikalen Ebene ebenso ein Anzeichen zur Entwicklung einer Demenz sein. Dabei ist anzumerken, dass diese Fähigkeiten und ihre neuronale Korrelate bei MCI-Patienten bisher nur selten erforscht wurden. Daher leisten die Ergebnisse der vorliegenden Studie einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der altersgerechten und pathologischen Alterungsprozesse. Im Folgenden werden einige Limitierungen der vorliegenden Arbeit erwähnt.

Die Stichprobenauswahl sowie Stichprobengröße für die vorliegende Studie konnte möglicherweise eine negative Auswirkung auf die Genauigkeit und Übertragbarkeit der Befunde haben. Zudem war die Stichprobenanzahl für die Genotypisierung des ApoE-Allels relativ gering, was eine Analyse erschwerte.

Einer der wichtigsten methodischen Kritikpunkte aller Studien, die zur Untersuchung der Alterungseffekte die Methoden der funktionellen Magnetresonanztomographie heranziehen, stellen die potentiellen Effekte der neurologischen und vaskulären Erkrankungen auf die neurovaskuläre Kopplung dar (D'Esposito et al., 1999; D'Esposito et al., 2003). Dies kann dazu führen, dass altersbedingte Veränderungen in der komplexen neurochemischen Funktionsweise von neuronaler Aktivierung die gemessene BOLD-Antwort auf die präsentierten Reize beeinflussen. Um auf die neuronale Aktivität schließen zu können, müssen die möglichen Unterschiede in dem den Ruhezustand widerspiegelnden BOLD-Signal zwischen den untersuchten Populationen berücksichtigt werden (D'Esposito et al., 2003). In der vorliegenden Arbeit wurden zwar als Kontrollbedingungen zu Arbeitsgedächtnisses (2-Back > 0-Back) und Inhibition (Anti-Sakkaden > Pro-Sakkaden) keine Ruhephasen benutzt, jedoch besteht die Möglichkeit einer Aktivierung des so genannten *default mode* Netzwerks. So könnte beispielsweise die erhöhte Aktivierung des Gyrus angularis in den Augenbewegungsparadigma bei a-MCI-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen eine tatsächliche verminderte Deaktivierung dieser Region widerspiegeln.

Eine weitere Limitierung der Studie besteht in den verwendeten experimentellen Paradigmen, die sich zum Teil für die Probanden als sehr schwierig erwiesen haben. Desweiteren konnten aus technischen Gründen während der fMRI-Messung die Eye-Tracking-Daten nicht für alle Untersuchten erhoben bzw. ausgewertet werden. Deshalb konnten für die Analyse der fMRI-Daten die Events mit den erfolgreich ausgeführten Augenbewegungen nicht von den Misslungenen getrennt werden. Aus diesen Kritikpunkten resultieren wichtige Ansätze für weitere Studien zu a-MCI.

Offene Fragestellungen für zukünftige Untersuchungen der visuell-räumlichen Informationsverarbeitungsprozesse bei a-MCI ergeben sich vor Allem aus der Heterogenität dieser Patientengruppe. Obwohl die Differenzen in den visuell-räumlichen Leistungsfähigkeiten bei a-MCI im Vergleich zu den gesunden Erwachsenen in der Literatur berichtet werden, existieren nur wenige fMRI-Studien zu diesem Thema. Darüber hinaus wurden bis zum jetzigen Zeitpunkt die neuronalen Korrelate visuell-räumlicher Fähig-



keiten mit Berücksichtigung der Heterogenität von a-MCI nie untersucht. Des Weiteren könnte der Frage nachgegangen werden, welche Auswirkung ein mindestens sechs Monate dauerndes körperliches Training mit a-MCI-Patienten auf die neuronale Aktivierung hat. Longitudinale Studien mit MCI-Patienten könnten Aufschlüsse darüber geben, wie gut sich die Leistungen im Arbeitsgedächtnis und ihre neuronale Korrelate als Prädiktor für die Konversion zur AD erweisen.

## Literaturverzeichnis

- Adamson, M. M., Landy, K. M., Duong, S., Fox-Bosetti, S., Ashford, J. W., Murphy, G. M., Weiner, M. & Taylor, J. L. (2010). Apolipoprotein E [var epsilon]4 influences on episodic recall and brain structures in aging pilots. *Neurobiology of Aging* **31**(6): 1059-1063.
- Adlam, A.-L. R., Bozeat, S., Arnold, R., Watson, P. & Hodges, J. R. (2006). Semantic Knowledge in Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease. *Cortex* **42**(5): 675-684.
- Ahmed, S., Arnold, R., Thompson, S., A. , Graham, K., S. & Hodges, J., R. (2008). Naming of objects, faces and buildings in mild cognitive impairment. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* **44**(6): 746-752.
- Albert, M., Blacker, D., Moss, M. B., Tanzi, R. & McArdle, J. J. (2007). Longitudinal Change in Cognitive Performance Among Individuals With Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology* **21**(2): 158-169.
- Albert, M., Duffy, F. H. & Naeser, M. (1987). Nonlinear changes in cognition with age and their neuropsychologic correlates. *Canadian Journal of Psychology* **41**(141-157).
- Alegret, M., Boada-Rovira, M., Vinyes-Junqué, G., Valero, S., Espinosa, A., Hernández, I., Modinos, G., Rosende-Roca, M., Mauleón, A., Becker, J. T. & Tárraga, L. (2009). Detection of visuoperceptual deficits in preclinical and mild Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* **31**(7): 860 - 867.
- Alescio-Lautier, B., Michel, B. F., Herrera, C., Elahmadi, A., Chambon, C., Touzet, C. & Paban, V. (2007). Visual and visuospatial short-term memory in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: Role of attention. *Neuropsychologia* **45**(8): 1948-1960.
- Amarojr, E. & Barker, G. (2006). Study design in fMRI: Basic principles. *Brain and Cognition* **60**(3): 220-232.
- Amieva, H., Lafont, S., Auriacombe, S., Carret, N. L., Dartigues, J.-F., Orgogozo, J.-M. & Fabrigoule, C. (2002). Inhibitory Breakdown and Dementia of the Alzheimer Type: A General Phenomenon? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* **24**(4): 503 - 516.
- Amieva, H., Phillips, L. H., Della Sala, S. & Henry, J. D. (2004). Inhibitory functioning in Alzheimer's disease. *Brain* **127**(5): 949-964.
- Andrés, P. & Van der Linden, M. (2000). Age-Related Differences in Supervisory Attentional System Functions. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences* **55**(6): P373-P380.
- Andrew, J. S., Li, S., Tatiana, M. F., Steven, G. P., Shanker, S., Sungeun, K., Shannon, L. R., Kwangsik, N., Matthew, J. H., David, W. C., Paul, M. T., Jason, L. S., Jason, H. M.,

- Lindsay, A. F., Robert, C. G., Lars, B., Clifford, R. J. & Michael, W. W. (2010). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative biomarkers as quantitative phenotypes: Genetics core aims, progress, and plans. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* **6**(3): 265-273.
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, Marcus E. & Buckner, R. L. (2007). Disruption of Large-Scale Brain Systems in Advanced Aging. *Neuron* **56**(5): 924-935.
- Apostolova, L. G., Dutton, R. A., Dinov, I. D., Hayashi, K. M., Toga, A. W., Cummings, J. L. & Thompson, P. M. (2006). Conversion of Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Disease Predicted by Hippocampal Atrophy Maps. *Arch Neurol* **63**(5): 693-699.
- Aron, A. R., Robbins, T. W. & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences* **8**(4): 170-177.
- Artero, S., Petersen, R., Touchon, J. & Ritchie, K. (2006). Revised Criteria for Mild Cognitive Impairment: Validation within a Longitudinal Population Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* **22**(5-6): 465-470.
- Atkinson, R. C. & Shiffrin, R. M., Eds. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. The Psychology of learning and motivation: Advances in research and theory. New York, Academic Press.
- Axmacher, N., Schmitz, D. P., Weinreich, I., Elger, C. E. & Fell, J. (2008). Interaction of Working Memory and Long-Term Memory in the Medial Temporal Lobe. *Cerebral Cortex* **18**(12): 2868-2878.
- Bäckman, L., Small, B. J. & Fratiglioni, L. (2001). Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain* **124**(1): 96-102.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences* **4**(11): 417-423.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience* **4**(10): 829-839.
- Baddeley, A. (2010). Working memory. *Current Biology* **20**(4): R136-R140.
- Baddeley, A., Cocchini, G., Della Sala, S., Logie, R. H. & Spinnler, H. (1999a). Working Memory and Vigilance: Evidence from Normal Aging and Alzheimer's Disease. *Brain and Cognition* **41**(1): 87-108.
- Baddeley, A. D., Bressi, S., Della Sala, S., Logie, R. & Spinnler, H. (1991). The decline of working memory in Alzheimer's disease: A longitudinal study. *Brain* **114**(6): 2521-2542.
- Baddeley, A. D. & Hitch, G. J., Eds. (1974). Recent Advances in Learning and Motivation. New York, Academic.

- Baddeley, A. D. & Logie, R. H., Eds. (1999b). Working memory: The multicomponent model. Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control. New York, Cambridge Univ. Press.
- Baker, L. D. (2010). Effects of Aerobic Exercise on Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology* **67** (1)
- Baltes, M. M. & Carstensen, L. L. (1996). The Process of Successful Ageing. *Ageing & Society* **16**(04): 397-422.
- Bandettini, P. A. & Ungerleider, L. G. (2001). From neuron to BOLD: new connections. *Nat Neurosci* **4**(9): 864-866.
- Barbeau, E., Didic, M., Tramon, E., Felician, O., Joubert, S., Sontheimer, A., Ceccaldi, M. & Poncet, M. (2004). Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology* **62**(8): 1317-1322.
- Barber, R., Gholkar, A., Scheltens, P., Ballard, C., McKeith, I. G. & O'Brien, J. T. (1999). Medial temporal lobe atrophy on MRI in dementia with Lewy bodies. *Neurology* **52**(6): 1153-.
- Barrio, J., Kepe, V., Satyamurthy, N., Huang, S. & Small, G. (2008). Amyloid and tau imaging, neuronal losses and function in mild cognitive impairment. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* **12**(0): S61-S65.
- Barth, S., Schönknecht, P., Pantel, J. & Schröder, J. (2005). *Neuropsychologische Profile in der Demenzdiagnostik : Eine Untersuchung mit der CERAD-NP-testbatterie*. Stuttgart, Thieme.
- Bartzokis, G., Cummings, J. L., Sultzer, D., Henderson, V. W., Nuechterlein, K. H. & Mintz, J. (2003). White Matter Structural Integrity in Healthy Aging Adults and Patients With Alzheimer Disease: A Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Neurol* **60**(3): 393-398.
- Basel, M. C. (2005). CERAD-Plus. Manual. Basel, Universitätsspital Basel.
- Bathke, A. C., Harrar, S. W. & Madden, L. V. (2008). How to compare small multivariate samples using nonparametric tests. *Computational Statistics & Data Analysis* **52**(11): 4951-4965.
- Baudic, S., Barba, G., Thibaudet, M., Smagghe, A., Remy, P. & Traykov, L. (2006). Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Archives of Clinical Neuropsychology* **21**(1): 15-21.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J. & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* **4**:561-571.
- Beilock, S. L., Bertenthal, B. I., Hoerger, M. & Carr, T. H. (2008). When Does Haste Make Waste? Speed-Accuracy Tradeoff, Skill Level, and the Tools of the Trade. *Journal of Experimental Psychology: Applied* **14**(4): 340-352.

- Bell-McGinty, S., Lopez, O. L., Meltzer, C. C., Scanlon, J. M., Whyte, E. M., DeKosky, S. T. & Becker, J. T. (2005). Differential Cortical Atrophy in Subgroups of Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* **62**(9): 1393-1397.
- Belleville, S. (2010). Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Alzheimer's and Dementia* **6**(4, Supplement 1): S122-S122.
- Belleville, S., Chertkow, H. & Gauthier, S. (2007). Working Memory and Control of Attention in Persons With Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology* **21**(4): 458-469.
- Belleville, S., Peretz, I. & Malenfant, D. (1996). Examination of the working memory components in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia* **34**(3): 195-207.
- Belleville, S., Sylvain-Roy, S., de Boysson, C. & Ménard, M.-C. (2008). Chapter 23 Characterizing the memory changes in persons with mild cognitive impairment. *Progress in Brain Research*. Wayne S. Sossin, J.-C. L. V. F. C. & Sylvie, B. Elsevier. **Volume 169**: 365-375.
- Berman, R. A. & Colby, C. L. (2002). Spatial working memory in human extrastriate cortex. *Physiology & Behavior* **77**(4-5): 621-627.
- Bischkopf, J., Busse, A. & Angermeyer, M. C. (2002). Mild cognitive impairment1– a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **106**(6): 403-414.
- Bishop, N. A., Lu, T. & Yankner, B. A. (2010). Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature* **464**(7288): 529-535.
- Bjorklund, D. & Harnishfeger, K., Eds. (1995). The evolution of inhibition mechanisms and their role in human cognition and behavior. Interference and inhibition in cognition. San Diego, Academic Press.
- Blacker, D., Bertram, L., Saunders, A. J., Moscarillo, T. J., Albert, M. S., Wiener, H., Perry, R. T., Collins, J. S., Harrell, L. E., Go, R. C. P., Mahoney, A., Beaty, T., Fallin, M. D., Avramopoulos, D., Chase, G. A., Folstein, M. F., McInnis, M. G., Bassett, S. S., Doheny, K. J., Pugh, E. W. & Tanzi, R. E. (2003). Results of a high-resolution genome screen of 437 Alzheimer's Disease families. *Human Molecular Genetics* **12**(1): 23-32.
- Blacker, D. & Tanzi, R. E. (1998). The Genetics of Alzheimer Disease: Current Status and Future Prospects. *Arch Neurol* **55**(3): 294-296.
- Bledowski, C., Rahm, B. & Rowe, J. B. (2009). What "Works" in Working Memory? Separate Systems for Selection and Updating of Critical Information. *Journal of Neuroscience* **29**(43): 13735-13741.

- Blennow, K. (2004). CSF biomarkers for mild cognitive impairment. *Journal of Internal Medicine* **256**(3): 224-234.
- Blom, E. S., Giedraitis, V., Zetterberg, H., Fukumoto, H., Blennow, K., Hyman, B. T., Irizarry, M. C., Wahlund, L. O., Lannfelt, L. & Ingelsson, M. (2009). Rapid Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease in Subjects with Elevated Levels of Tau in Cerebrospinal Fluid and the  $\epsilon$ 4 Genotype. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* **27**(5): 458-464.
- Bokde, A. L. W. (2010). Loss of structural, functional and effective connectivity of the visual system in healthy aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* **6**(4, Supplement 1): S168-S169.
- Bokde, A. L. W., Lopez-Bayo, P., Born, C., Dong, W., Meindl, T., Leinsinger, G., Teipel, S. J., Faltraco, F., Reiser, M., Möller, H.-J. & Hampel, H. (2008). Functional abnormalities of the visual processing system in subjects with mild cognitive impairment: An fMRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* **163**(3): 248-259.
- Bondi, M. W., Houston, W. S., Eyler, L. T. & Brown, G. G. (2005). fMRI evidence of compensatory mechanisms in older adults at genetic risk for Alzheimer disease. *Neurology* **64**(3): 501-508.
- Bondi, M. W., Monsch, A. U., Galasko, D., Butters, N., Salmon, D. P. & Delis, D. C. (1994). Preclinical Cognitive Markers of Dementia of the Alzheimer Type. *Neuropsychology* **8**(3): 374-384.
- Bortz, J. & Weber, R. (2005). Das allgemeine lineare Modell (ALM). *Statistik*. Springer Berlin Heidelberg. 483-509.
- Bozzali, M., Falini, A., Franceschi, M., Cercignani, M., Zuffi, M., Scotti, G., Comi, G. & Filippi, M. (2002). White matter damage in Alzheimer's disease assessed in vivo using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **72**(6): 742-746.
- Braak, H. & Braak, E. (1991). Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica* **82**(4): 239-259.
- Braver & T. (2001). Direct Comparison of Prefrontal Cortex Regions Engaged by Working and Long-Term Memory Tasks. *NeuroImage* **14**(1): 48-59.
- Bretsky, P., Guralnik, J. M., Launer, L., Albert, M. & Seeman, T. E. (2003). The role of APOE- $\epsilon$ 4 in longitudinal cognitive decline: MacArthur Studies of Successful Aging. *Neurology* **60**(7): 1077-1081.
- Brown, M. R. G., Vilis, T. & Everling, S. (2007). Frontoparietal Activation With Preparation for Antisaccades. *J Neurophysiol* **98**(3): 1751-1762.
- Buckner, R. L. (2004). Memory and Executive Function in Aging and AD: Multiple Factors that Cause Decline and Reserve Factors that Compensate. *Neuron* **44**(1): 195-208.

- Bullinger, M. (2000). Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* **43**(3): 190-197.
- Burggren, A. C., Zeineh, M. M., Ekstrom, A. D., Braskie, M. N., Thompson, P. M., Small, G. W. & Bookheimer, S. Y. (2008). Reduced cortical thickness in hippocampal subregions among cognitively normal apolipoprotein E e4 carriers. *NeuroImage* **41**(4): 1177-1183.
- Busse, A., Hensel, A., Guhne, U., Angermeyer, M. C. & Riedel-Heller, S. G. (2006). Mild cognitive impairment: Long-term course of four clinical subtypes. *Neurology* **67**(12): 2176-2185.
- Buttini, M., Orth, M., Bellosta, S., Akeefe, H., Pitas, R. E., Wyss-Coray, T., Mucke, L. & Mahley, R. W. (1999). Expression of Human Apolipoprotein E3 or E4 in the Brains of Apoe<sup>-/-</sup> Mice: Isoform-Specific Effects on Neurodegeneration. *J. Neurosci.* **19**(12): 4867-4880.
- Buxton, R. B., Uludag, K., Dubowitz, D. J. & Liu, T. T. (2004). Modeling the hemodynamic response to brain activation. *NeuroImage* **23**(Supplement 1): S220-S233.
- Cabeza, R. (2002b). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. *Psychology and Aging* **17**(85-100).
- Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K. & McIntosh, A. R. (2002). Aging Gracefully: Compensatory Brain Activity in High-Performing Older Adults. *NeuroImage* **17**(3): 1394-1402.
- Cabeza, R., Daselaar, S. M., Dolcos, F., Prince, S. E., Budde, M. & Nyberg, L. (2004). Task-independent and Task-specific Age Effects on Brain Activity during Working Memory, Visual Attention and Episodic Retrieval. *Cereb. Cortex* **14**(4): 364-375.
- Cappell, K. A., Gmeindl, L. & Reuter-Lorenz, P. A. (2010). Age differences in prefrontal recruitment during verbal working memory maintenance depend on memory load. *Cortex* **46**(4): 462-473.
- Carlson, S., Martinkauppi, S., Rama, P., Salli, E., Korvenoja, A. & Aronen, H. (1998). Distribution of cortical activation during visuospatial n-back tasks as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Cereb. Cortex* **8**(8): 743-752.
- Caselli, R. J., Reiman, E. M., Osborne, D., Hentz, J. G., Baxter, L. C., Hernandez, J. L. & Alexander, G. G. (2004). Longitudinal changes in cognition and behavior in asymptomatic carriers of the APOE e4 allele. *Neurology* **62**(11): 1990-1995.
- Chang, Y. L., Jacobson, M. W., Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., Jennings, R. G., Dale, A. M. & McEvoy, L. K. (2009). Level of Executive Function Influences Verbal Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Predicts Prefrontal and Posterior Cingulate Thickness. *Cerebral Cortex* **20**(6): 1305-1313.

- Chapman, L. J. & Chapman, J. P. (1987). The measurement of handedness. *Brain and Cognition* **6**(2): 175-183.
- Chêne, G., Morlat, P., Leport, C., Hafner, R., Dequae, L., Charreau, I., Aboulker, J.-P., Luft, B., Aubertin, J., Vildé, J.-L. & Salamon, R. (1998). Intention-to-Treat vs. On-Treatment Analyses of Clinical Trial Data: Experience from a Study of Pyrimethamine in the Primary Prophylaxis of Toxoplasmosis in HIV-Infected Patients. *Controlled Clinical Trials* **19**(3): 233-248.
- Cherbuin, N., Anstey, K. J., Sachdev, P. S., Maller, J. J., Meslin, C., Mack, H. A., Wen, W. & Eastel, S. (2008). Total and Regional Gray Matter Volume Is Not Related to APOE\*E4 Status in a Community Sample of Middle-Aged Individuals. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* **63**(5): 501-504.
- Cherbuin, N., Leach, L. S., Christensen, H. & Anstey, K. J. (2007). Neuroimaging and APOE-Genotype: A Systematic Qualitative Review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* **24**(5): 348-362.
- Chertkow, H., MD, Massoud, F., MD, Nasreddine, Z., MD, Belleville, S., PhD, Joannette, Y., PhD, Bocti, C., MD, Drolet, V., BSc, Kirk, J., MD, Freedman, M., MD & Bergman, H., MD (2008). Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. *CMAJ* **178**(10): 1273-1285.
- Cho, H., Yang, D. W., Shon, Y. M., Kim, B. S., Kim, Y. I., Choi, Y. B., Lee, K. S., Shim, Y. S., Yoon, B., Kim, W. & Ahn, K. J. (2008). Abnormal Integrity of Corticocortical Tracts in Mild Cognitive Impairment: A Diffusion Tensor Imaging Study. *J Korean Med Sci* **23**(3): 477-483.
- Coffey, C. E., Wilkinson, W. E., Parashos, L., Soady, S. A. R., Sullivan, R. J., Patterson, L. J., Figiel, G. S., Webb, M. C., Spritzer, C. E. & Djang, W. T. (1992). Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: A cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology* **42**(3): 527.
- Colcombe, S. J., Kramer, A. F., Erickson, K. I., Scalf, P., McAuley, E., Cohen, N. J., Webb, A., Jerome, G. J., Marquez, D. X. & Elavsky, S. (2004). Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **101**(9): 3316-3321.
- Collette, F., Salmon, E., Van der Linden, M., Degueldre, C. & Franck, G. (1997). Functional anatomy of verbal and visuospatial span tasks in Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping* **5**(2): 110-118.
- Collette, F. & Van der Linden, M. (2002). Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **26**(2): 105-125.
- Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A. & Salmon, E. (2005). Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. *Human Brain Mapping* **25**(4): 409-423.



- Collie, A., Maruff, P. & Currie, J. (2002). Behavioral Characterization of Mild Cognitive Impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* **24**(6): 720 - 733.
- Connelly, S. L. & Hasher, L. (1993). Aging and the Inhibition of Spatial Location. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* **19**(6): 1238-1250.
- Corder, E., Saunders, A., Strittmatter, W., Schmechel, D., Gaskell, P., Small, G., Roses, A., Haines, J. & Pericak-Vance, M. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* **261**(5123): 921-923.
- Cornelissen, F., Kimmig, H., Schira, M., Rutschmann, R., Maguire, R., Broerse, A., Boer, J. & Greenlee, M. (2002). Event-related fMRI responses in the human frontal eye fields in a randomized pro- and antisaccade task. *Experimental Brain Research* **145**(2): 270-274.
- Cornoldi, C., Bassani, C., Berto, R. & Mammarella, N. (2007). Aging and the Intrusion Superiority Effect in Visuo-Spatial Working Memory. *Aging, Neuropsychology, and Cognition* **14**(1): 1 - 21.
- Cotman, C. W., Berchtold, N. C. & Christie, L.-A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neurosciences* **30**(9): 464-472.
- Courchesne, E., Chisum, H. J., Townsend, J., Cowles, A., Covington, J., Egaas, B., Harwood, M., Hinds, S. & Press, G. A. (2000). Normal Brain Development and Aging: Quantitative Analysis at in Vivo MR Imaging in Healthy Volunteers1. *Radiology* **216**(3): 672-682.
- Courtney, S. M., Petit, L., Maisog, J., eacute, Ma., Ungerleider, L. G. & Haxby, J. V. (1998). An Area Specialized for Spatial Working Memory in Human Frontal Cortex. *Science* **279**(5355): 1347-1351.
- Crawford, T. J., Higham, S., Renvoize, T., Patel, J., Dale, M., Suriya, A. & Tetley, S. (2005). Inhibitory control of saccadic eye movements and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry* **57**(9): 1052-1060.
- Crook, T., Bartus, R. T., Ferris, S. H., Whitehouse, P., Cohen, G. D. & Gershon, S. (1986). Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change — report of a national institute of mental health work group. *Developmental Neuropsychology* **2**(4): 261 - 276.
- Currie, J., Ramsden, B., McArthur, C. & Maruff, P. (1991). Validation of a Clinical Antisaccadic Eye Movement Test in the Assessment of Dementia. *Arch Neurol* **48**(6): 644-648.
- D'Esposito, M., Deouell, L. Y. & Gazzaley, A. (2003). Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging. *Nat Rev Neurosci* **4**(11): 863-872.
- D'Esposito, M., Zarahn, E., Aguirre, G. K. & Rypma, B. (1999). The Effect of Normal Aging on the Coupling of Neural Activity to the Bold Hemodynamic Response. *NeuroImage* **10**(1): 6-14.

- Dannhauser, T. M., Shergill, S. S., Stevens, T., Lee, L., Seal, M., Walker, R. W. H. & Walker, Z. An fMRI study of verbal episodic memory encoding in amnesic mild cognitive impairment. *Cortex* **44**(7): 869-880.
- Daselaar, S. M., Fleck, M. S., Dobbins, I. G., Madden, D. J. & Cabeza, R. (2006). Effects of Healthy Aging on Hippocampal and Rhinal Memory Functions: An Event-Related fMRI Study. *Cerebral Cortex* **16**(12): 1771-1782.
- Davidson, P. S. R. & Glisky, E. L. (2002). Neuropsychological correlates of recollection and familiarity in normal aging. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* **2**(2): 174-186.
- De Luca, C. R., Wood, S. J., Anderson, V., Buchanan, J.-A., Proffitt, T. M., Mahony, K. & Pantelis, C. (2003). Normative Data From the Cantab. I: Development of Executive Function Over the Lifespan. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* **25**(2): 242 - 254.
- DeCarli, C., Frisoni, G. B., Clark, C. M., Harvey, D., Grundman, M., Petersen, R. C., Thal, L. J., Jin, S., Jack, C. R., Jr, Scheltens, P. & for the Alzheimer's Disease Cooperative Study Group (2007). Qualitative Estimates of Medial Temporal Atrophy as a Predictor of Progression From Mild Cognitive Impairment to Dementia. *Arch Neurol* **64**(1): 108-115.
- DeSouza, J. F. X., Menon, R. S. & Everling, S. (2003). Preparatory Set Associated With Pro-Saccades and Anti-Saccades in Humans Investigated With Event-Related fMRI. *J Neurophysiol* **89**(2): 1016-1023.
- Devanand, D. P., Pradhaban, G., Liu, X., Khandji, A., De Santi, S., Segal, S., Rusinek, H., Pelton, G. H., Honig, L. S., Mayeux, R., Stern, Y., Tabert, M. H. & de Leon, M. J. (2007). Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: Prediction of Alzheimer disease. *Neurology* **68**(11): 828-836.
- Dickerson, B. C., Goncharova, I., Sullivan, M. P., Forchetti, C., Wilson, R. S., Bennett, D. A., Beckett, L. A. & deToledo-Morrell, L. (2001). MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease ☆ ☆ This research was supported by grants P01 AG09466 and P30 AG10161 from the National Institute on Aging, National Institutes of Health. *Neurobiology of Aging* **22**(5): 747-754.
- Dickerson, B. C., Salat, D. H., Greve, D. N., Chua, E. F., Rand-Giovannetti, E., Rentz, D. M., Bertram, L., Mullin, K., Tanzi, R. E., Blacker, D., Albert, M. S. & Sperling, R. A. (2005). Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology* **65**(3): 404-411.
- Dickerson, B. C. & Sperling, R. A. (2008). Functional abnormalities of the medial temporal lobe memory system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Insights from functional MRI studies. *Neuropsychologia* **46**(6): 1624-1635.
- Dickerson, B. C., Sperling, R. A., Hyman, B. T., Albert, M. S. & Blacker, D. (2007). Clinical Prediction of Alzheimer Disease Dementia Across the Spectrum of Mild Cognitive Impairment. *Archives of General Psychiatry* **64**(12): 1443-1450.

- Diwadkar & V. (2000). Collaborative Activity between Parietal and Dorso-Lateral Prefrontal Cortex in Dynamic Spatial Working Memory Revealed by fMRI. *NeuroImage* **12**(1): 85-99.
- Dixon, R. A., de Frias, C. M. & Bäckman, L. (2001). Characteristics of Self-Reported Memory Compensation in Older Adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* **23**(5): 650 - 661.
- Dolcos, F., Rice, H. J. & Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry and aging: right hemisphere decline or asymmetry reduction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **26**(7): 819-825.
- Donaldson, D. I. (2004). Parsing brain activity with fMRI and mixed designs: what kind of a state is neuroimaging in? *Trends in Neurosciences* **27**(8): 442-444.
- Dove, A., Pollmann, S., Schubert, T., Wiggins, C. J. & von Cramon, D. Y. (2000). Prefrontal cortex activation in task switching: an event-related fMRI study. *Cognitive Brain Research* **9**(1): 103-109.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J. & Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology* **6**(8): 734-746.
- Dudas, R. B., Clague, F., Thompson, S. A., Graham, K. S. & Hodges, J. R. (2005). Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* **43**(9): 1266-1276.
- Dustman, R. E., Emmerson, R. Y., Ruhling, R. O., Shearer, D. E., Steinhaus, L. A., Johnson, S. C., Bonekat, H. W. & Shigeoka, J. W. (1990). Age and fitness effects on EEG, ERPs, visual sensitivity, and cognition. *Neurobiology of Aging* **11**(3): 193-200.
- Dyckman, K. A., Camchong, J., Clementz, B. A. & McDowell, J. E. (2007). An effect of context on saccade-related behavior and brain activity. *NeuroImage* **36**(3): 774-784.
- Economou, A., Papageorgiou, S. G., Karageorgiou, C. & Vassilopoulos, D. (2007). Nonepisodic Memory Deficits in Amnesic MCI. *Cognitive and Behavioral Neurology* **20**(2): 99-106  
110.1097/WNN.1090b1013e31804c31806fe31807.
- Égerházi, A., Berecz, R., Bartók, E. & Degrell, I. (2007). Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **31**(3): 746-751.
- Engle, R. W., Conway, A. R. A., Tuholski, S. W. & Shisler, R. J. (1995). A Resource Account of Inhibition. *Psychological Science* **6**(2): 122-125.
- Ennen, J. C., Mueller, B. W., Bibl, M., Esselmann, H., Rütten, A., Platen, P., Trampisch, H. J., Abu-Omar, K., Schade-Brittinger, C., Freese, J., Juckel, G., Maier, W., Kornhuber, J., Nehen, H., Diener, H. C., Hermann, D. M., Hinrichs, T., Schneider, A., Falkai, P., Wolf, S., Schulz, J., Fassbender, K., Otto, M., Daum, I. & Wiltfang, J. (2008). Einfluss von

- multimodaler sportlicher Aktivität auf Kognition und Alltagskompetenzen bei früher Alzheimer-Demenz (SPORT&KOG). *Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie* **21**(3): 163-169.
- Erickson, K. I. & Kramer, A. F. (2009). Aerobic exercise effects on cognitive and neural plasticity in older adults. *British Journal of Sports Medicine* **43**:22-24.
- Estévez-González, A., García-Sánchez, C., Boltes, A., Otermín, P., Baiget, M., Escartín, A., del Rio, E., Gironell, A. & Kulisevsky, J. (2004). Preclinical Memory Profile in Alzheimer Patients with and without Allele APOE-epsilon4. *European Neurology* **51**(4): 199-205.
- Etnier, J., Nowell, P., Landers, D. & Sibley, B. (2006). A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. *Brain Research Reviews* **52**(1): 119-130.
- Ezzyat, Y. & Olson, I. R. (2008). The medial temporal lobe and visual working memory: Comparisons across tasks, delays, and visual similarity. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* **8**(1): 32-40.
- Farina, E., Fioravanti, R., Chiavari, L., Imbornone, E., Alberoni, M., Pomati, S., Pinardi, G., Pignatti, R. & Mariani, C. (2002). Comparing two programs of cognitive training in Alzheimer's disease: a pilot study. *Acta Neurologica Scandinavica* **105**(5): 365-371.
- Farlow, M. R., He, Y., Tekin, S., Xu, J., Lane, R. & Charles, H. C. (2004). Impact of APOE in mild cognitive impairment. *Neurology* **63**(10): 1898-1901.
- Fellgiebel, A., Wille, P., Müller, M. J., Winterer, G., Scheurich, A., Vucurevic, G., Schmidt, L. G. & Stoeter, P. (2004). Ultrastructural Hippocampal and White Matter Alterations in Mild Cognitive Impairment: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* **18**(1): 101-108.
- Ferreira, L. K., Diniz, B. S., Forlenza, O. V., Busatto, G. F. & Zanetti, M. V. (2010). Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: A meta-analysis of VBM studies. *Neurobiology of Aging* **In Press, Corrected Proof**
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mathers, C., Menezes, P. R., Rimmer, E. & Scazufca, M. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet* **366**(9503): 2112-2117.
- Filbey, F. M., Slack, K. J., Sunderland, T. P. & Cohen, R. M. (2006). Functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography differences associated with APOE[epsilon]4 in young healthy adults. *Neuroreport* **17**(15): 1585-1590  
1510.1097/1501.wnr.0000234745.0000227571.d0000234741.
- Finckh, U. (2006). Alzheimer's Disease. *Encyclopedic Reference of Genomics and Proteomics in Molecular Medicine*. Springer Berlin Heidelberg. 49-54.

- Fischer, P., Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Weissgram, S., Hoenigschnabl, S., Gelpi, E., Krampla, W. & Tragl, K. H. (2007). Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology* **68**(4): 288-291.
- Fletcher, W. A. & Sharpe, J. A. (1986). Saccadic eye movement dysfunction in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* **20**(4): 464-471.
- Floresco, S. B., Braaksma, D. N. & Phillips, A. G. (1999). Thalamic-Cortical-Striatal Circuitry Subserves Working Memory during Delayed Responding on a Radial Arm Maze. *J. Neurosci.* **19**(24): 11061-11071.
- Folstein, M. F., Robins, L. N. & Helzer, J. E. (1983). The Mini-Mental State Examination. *Archives of General Psychiatry* **40**(7).
- Ford, K. A., Goltz, H. C., Brown, M. R. G. & Everling, S. (2005). Neural Processes Associated With Antisaccade Task Performance Investigated With Event-Related fMRI. *J Neurophysiol* **94**(1): 429-440.
- Förster, J., Higgins, E. T. & Bianco, A. T. (2003). Speed/accuracy decisions in task performance: Built-in trade-off or separate strategic concerns? *Organizational Behavior and Human Decision Processes* **90**(1): 148-164.
- Franke, G. H., Ed. (2002). Symptom-Checkliste von L.R. Derogatis (SCL-90). Manual. Göttingen, Beltz.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Price, C. J., Büchel, C. & Worsley, K. J. (1999). Multisubject fMRI Studies and Conjunction Analyses. *NeuroImage* **10**(4): 385-396.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J.-P., Frith, C. D. & Frackowiak, R. S. J. (1994). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping* **2**(4): 189-210.
- Fromholt, P., Mortensen, D., Torpdahl, P., Bender, L., Larsen, P. & Rubin, D. (2003). Life-narrative and word-cued autobiographical memories in centenarians: Comparisons with 80-year-old control, depressed, and dementia groups. *Memory* **11**(1): 81 - 88.
- Garbutt, S., Matlin, A., Hellmuth, J., Schenk, A. K., Johnson, J. K., Rosen, H., Dean, D., Kramer, J., Neuhaus, J., Miller, B. L., Lisberger, S. G. & Boxer, A. L. (2008). Oculomotor function in frontotemporal lobar degeneration, related disorders and Alzheimer's disease. *Brain* **131**(5): 1268-1281.
- Gernsbacher, M. A. & Faust, M. E. (1991). The Mechanism of Suppression: A Component of General Comprehension Skill. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* **17**(2): 245-262.
- Glisky, E. L., Rubin, S. R. & Davidson, P. S. R. (2001). Source Memory in Older Adults: An Encoding or Retrieval Problem? *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* **27**(5): 1131-1146.

- Göbel, S., Walsh, V. & Rushworth, M. F. S. (2001). The Mental Number Line and the Human Angular Gyrus. *NeuroImage* **14**(6): 1278-1289.
- Golby, A., Silverberg, G., Race, E., Gabrieli, S., O'Shea, J., Knierim, K., Stebbins, G. & Gabrieli, J. (2005). Memory encoding in Alzheimer's disease: an fMRI study of explicit and implicit memory. *Brain* **128**(4): 773-787.
- Goldman-Rakic, P. (1994). Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **6**(4): 348-357.
- Goldman-Rakic, P. S., R. Cools, A. R. & Srivastava, K., Eds. (1996). The Prefrontal Landscape: Implications of Functional Architecture for Understanding Human Mentation and the Central Executive. Executive and Cognitive Functions of the Prefrontal Cortex. The Royal Society.
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N. A., Friston, K. J. & Frackowiak, R. S. J. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage* **14**(1): 21-36.
- Grady, C. L. (2009). Functional Neuroimaging Studies of Aging. *Encyclopedia of Neuroscience*. Larry, R. S. Oxford, Academic Press. 417-424.
- Grady, C. L., McIntosh, A. R., Bookstein, F., Horwitz, B., Rapoport, S. I. & Haxby, J. V. (1998). Age-Related Changes in Regional Cerebral Blood Flow during Working Memory for Faces. *NeuroImage* **8**(4): 409-425.
- Grady, C. L., McIntosh, A. R. & Craik, F. I. M. (2005). Task-related activity in prefrontal cortex and its relation to recognition memory performance in young and old adults. *Neuropsychologia* **43**(10): 1466-1481.
- Greene, J. D. W., Baddeley, A. D. & Hodges, J. R. (1996). Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease: Evidence from the doors and people test. *Neuropsychologia* **34**(6): 537-551.
- Greene, J. D. W., Hodges, J. R. & Baddeley, A. D. (1995). Autobiographical memory and executive function in early dementia of Alzheimer type. *Neuropsychologia* **33**(12): 1647-1670.
- Greenwood, P. M. (2000). The frontal aging hypothesis evaluated. *Journal of the International Neuropsychological Society* **6**(06): 705-726.
- Greenwood, P. M., Lambert, C., Sunderland, T. & Parasuraman, R. (2005). Effects of Apolipoprotein E genotype on spatial attention, working memory, and their interaction in healthy, middle-aged adults: Results from the National Institute of Mental Health's BIOCARD study. *Neuropsychology* **19**(199- 211).
- Greicius, M. D. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **101**(13): 4637-4642.

- Grieve, S. M., Clark, C. R., Williams, L. M., Peduto, A. J. & Gordon, E. (2005). Preservation of limbic and paralimbic structures in aging. *Human Brain Mapping* **25**(4): 391-401.
- Grober, E., Hall, C. B., Lipton, R. B., Zonderman, A. B., Resnick, S. M. & Kawas, C. (2008). Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society* **14**(02): 266-278.
- Grossman, M., Koenig, P., Glosser, G., DeVita, C., Moore, P., Rhee, J., Detre, J., Alsop, D. & Gee, J. (2003). Neural basis for semantic memory difficulty in Alzheimer's disease: an fMRI study. *Brain* **126**(2): 292-311.
- Gualtieri, C. T. & Johnson, L. G. (2005). Neurocognitive testing supports a broader concept of mild cognitive impairment. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias* **20**(6): 359-366.
- Gunning-Dixon, F. M. & Raz, N. (2000). The Cognitive Correlates of White Matter Abnormalities in Normal Aging: A Quantitative Review. *Neuropsychology* **14**(2): 224-232.
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M.-B. & Moser, E. I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* **436**(7052): 801-806.
- Hall, C. B., Lipton, R. B., Sliwinski, M. & Stewart, W. F. (2000). A change point model for estimating the onset of cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Statistics in Medicine* **19**(11-12): 1555-1566.
- Hallett, P. E. (1978). Primary and secondary saccades to goals defined by instructions. *Vision Research* **18**(10): 1279-1296.
- Hämäläinen, A., Grau-Olivares, M., Tervo, S., Niskanen, E., Pennanen, C., Huuskonen, J., Kivipelto, M., Hänninen, T., Tapiola, M., Vanhanen, M., Hallikainen, M., Helkala, E. L., Nissinen, A., Vanninen, R. L. & Soininen, H. (2008). Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 Allele Is Associated with Increased Atrophy in Progressive Mild Cognitive Impairment: A Voxel-Based Morphometric Study. *Neurodegenerative Diseases* **5**(3-4): 186-189.
- Hampel, H., Teipel, S. J. & Bürger, K. (2007). Neurobiologische Frühdiagnostik der Alzheimer-Krankheit. *Der Nervenarzt* **78**(11): 1310-1318.
- Hampel, H., Teipel, S. J., Fuchsberger, T., Andreasen, N., Wiltfang, J., Otto, M., Shen, Y., Dodel, R., Du, Y., Farlow, M., Moller, H. J., Blennow, K. & Buerger, K. (2003). Value of CSF [beta]-amyloid1-42 and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Mol Psychiatry* **9**(7): 705-710.
- Han, S. D., Bangen, K. J. & Bondi, M. W. (2009). Functional Magnetic Resonance Imaging of Compensatory Neural Recruitment in Aging and Risk for Alzheimer's Disease: Review and Recommendations. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* **27**(1): 1-10.

- Han, X., Cheng, H., Fryer, J. D., Fagan, A. M. & Holtzman, D. M. (2003). Novel Role for Apolipoprotein E in the Central Nervous System. *Journal of Biological Chemistry* **278**(10): 8043-8051.
- Happé, F. G. E., Winner, E. & Brownell, H. (1998). The Getting of Wisdom: Theory of Mind in Old Age. *Developmental Psychology* **34**(2): 358-362.
- Hasher, L. & Zacks, R. T., Eds. (1988). Working memory, comprehension, and aging: a review and a new view. The psychology of learning and motivation. New York, Academic Press.
- Hatters, D. M., Peters-Libeu, C. A. & Weisgraber, K. H. (2006). Apolipoprotein E structure: insights into function. *Trends in biochemical sciences* **31**(8): 445-454.
- Haug, H. & Eggers, R. (1991). Morphometry of the human cortex cerebri and corpus striatum during aging. *Neurobiology of Aging* **12**(4): 336-338.
- Hautzinger, M., Keller, F. & Kühner, C., Eds. (2006). BDI II. Beck Depressions-Inventar Revision. Manual. Frankfurt a. M., Harcourt Test Services.
- Head, D., Buckner, R. L., Shimony, J. S., Williams, L. E., Akbudak, E., Conturo, T. E., McAvoy, M., Morris, J. C. & Snyder, A. Z. (2004). Differential Vulnerability of Anterior White Matter in Nondemented Aging with Minimal Acceleration in Dementia of the Alzheimer Type: Evidence from Diffusion Tensor Imaging. *Cerebral Cortex* **14**(4): 410-423.
- Hedden, T. & Gabrieli, J. D. E. (2004). Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* **5**(2): 87-96.
- Heeger, D. J. & Ress, D. (2002). What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci* **3**(2): 142-151.
- Helmchen, H. & Reischies, F. M. (1998). Normales und pathologisches kognitives Altern. *Der Nervenarzt* **69**(5): 369-378.
- Heyn, P., Abreu, B. C. & Ottenbacher, K. J. (2004). The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation* **85**(10): 1694-1704.
- Hill, R. D., Storandt, M. & Malley, M. (1993). The Impact of Long-term Exercise Training on Psychological Function in Older Adults. *Journal of Gerontology* **48**(1): P12-P17.
- Hillman, C. H., Erickson, K. I. & Kramer, A. F. (2008). Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci* **9**(1): 58-65.
- Hodges, J. R. & Patterson, K. (1995). Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia* **33**(4): 441-459.



- Hodges, J. R., Salmon, D. P. & Butters, N. (1992). Semantic memory impairment in Alzheimer's disease: Failure of access or degraded knowledge? *Neuropsychologia* **30**(4): 301-314.
- Holman, B. L. & Devous, M. D., Sr. (1992). Functional Brain SPECT: The Emergence of A Powerful Clinical Method. *J Nucl Med* **33**(10): 1888-1904.
- Holtzman, D. M., Fagan, A. M., Mackey, B., Tenkova, T., Sartorius, L., Paul, S. M., Bales, K., Hsiao Ashe, K., Irizarry, M. C. & Hyman, B. T. (2000). Apolipoprotein E facilitates neuritic and cerebrovascular plaque formation in an Alzheimer's disease model. *Annals of Neurology* **47**(6): 739-747.
- Huang, J., Friedland, R. P. & Auchus, A. P. (2007). Diffusion Tensor Imaging of Normal-Appearing White Matter in Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer Disease: Preliminary Evidence of Axonal Degeneration in the Temporal Lobe. *AJNR Am J Neuroradiol* **28**(10): 1943-1948.
- Hulme, C., Lee, G. & Brown, G. D. A. (1993). Short-term memory impairments in Alzheimer-type dementia: Evidence for separable impairments of articulatory rehearsal and long-term memory. *Neuropsychologia* **31**(2): 161-172.
- Hultsch, D. F., Hertzog, C., Small, B. J. & Dixon, R. A. (1999). Use It or Lose It: Engaged Lifestyle as a Buffer of Cognitive Decline in Aging? *Psychology and Aging* **14**(2): 245-263.
- Huntley, J. D. & Howard, R. J. (2010). Working memory in early Alzheimer's disease: a neuropsychological review. *International Journal of Geriatric Psychiatry* **25**(2): 121-132.
- Hutton, S. B. (2008). Cognitive control of saccadic eye movements. *Brain and Cognition* **68**(3): 327-340.
- Iachini, T., Iavarone, A., Senese, V. P., Ruotolo, F. & Ruggiero, G. (2009). Visuospatial Memory in Healthy Elderly, AD and MCI: A Review. *Current Aging Science* **2**:43-59.
- Jack, C. R., Jr., Petersen, R. C., Xu, Y., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Boeve, B. F., Tangalos, E. G. & Kokmen, E. (2000). Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* **55**(4): 484-490.
- Jack, C. R., Jr., Petersen, R. C., Xu, Y. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Boeve, B. F., Waring, S. C., Tangalos, E. G. & Kokmen, E. (1999). Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* **52**(7): 1397.
- Jack, C. R., Lowe, V. J., Senjem, M. L., Weigand, S. D., Kemp, B. J., Shiung, M. M., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Klunk, W. E., Mathis, C. A. & Petersen, R. C. (2008). 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain* **131**(3): 665-680.

- Jacobs, J., Kahana, M. J., Ekstrom, A. D., Mollison, M. V. & Fried, I. (2010). A sense of direction in human entorhinal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **107**(14): 6487-6492.
- Jak, A. J., Houston, W. S., Nagel, B. J., Corey-Bloom, J. & Bondi, M. W. (2007). Differential Cross-Sectional and Longitudinal Impact of APOE Genotype on Hippocampal Volumes in Nondemented Older Adults. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* **23**(6): 382-389.
- Jansma & J. (2000). Specific versus Nonspecific Brain Activity in a Parametric N-Back Task. *NeuroImage* **12**(6): 688-697.
- Jenkins, L., Myerson, J., Joerding, J. A. & Hale, S. (2000). Converging Evidence That Visuospatial Cognition Is More Age-Sensitive Than Verbal Cognition. *Psychology and Aging* **15**(1): 157-175.
- Johnson, D. K., Storandt, M., Morris, J. C. & Galvin, J. E. (2009). Longitudinal Study of the Transition From Healthy Aging to Alzheimer Disease. *Archives of Neurology* **66**(10): 1254-1259.
- Jokela, M., Singh-Manoux, A., Ferrie, J. E., Gimeno, D., Akbaraly, T. N., Shipley, M. J., Head, J., Elovainio, M., Marmot, M. G. & Kivimäki, M. (2010). The association of cognitive performance with mental health and physical functioning strengthens with age: the Whitehall II cohort study. *Psychological Medicine* **40**(05): 837-845.
- Jonides, J., Smith, E. E., Koeppe, R. A., Awh, E., Minoshima, S. & Mintun, M. A. (1993). Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature* **363**(6430): 623-625.
- Jorm, A. F., Mather, K. A., Butterworth, P., Anstey, K. J., Christensen, H. & Easteal, S. (2007). APOE genotype and cognitive functioning in a large age-stratified population sample. *Neuropsychology* **21**(1): 1-8.
- Kalpouzos, G., Chételat, G., Baron, J.-C., Landeau, B., Mevel, K., Godeau, C., Barré, L., Constans, J.-M., Viader, F., Francis, E. & Desgranges, B. (2009). Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiology of Aging* **30**(1): 112-124.
- Kalus, P., Knobel, A. & Heinz, A. (2007). Neuroimaging in der Psychiatrie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* **8**(21-34).
- Karp, A., Paillard-Borg, S., Wang, H.-X., Silverstein, M., Winblad, B. & Fratiglioni, L. (2006). *Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk*. Basel, SUISSE, Karger.
- Kemps, E. & Newson, R. (2006). Comparison of Adult Age Differences in Verbal and Visuo-Spatial Memory: The Importance of 'Pure', Parallel and Validated Measures. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* **28**(3): 341 - 356.

- Kensinger, E. A., Shearer, D. K., Locascio, J. J., Growdon, J. H. & Corkin, S. (2003). Working memory in mild Alzheimer's disease and early Parkinson's disease. *Neuropsychology* **17**(2): 230-239.
- Kim, J., Basak, J. M. & Holtzman, D. M. (2009). The Role of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease. *Neuron* **63**(3): 287-303.
- Kinkingnehun, S., Sarazin, M., Lehericy, S., Guichart-Gomez, E., Hergueta, T. & Dubois, B. (2008). VBM anticipates the rate of progression of Alzheimer disease: A 3-year longitudinal study. *Neurology* **70**(23): 2201-2211.
- Kircher, T. T., Weis, S., Freymann, K., Erb, M., Jessen, F., Grodd, W., Heun, R. & Leube, D. T. (2007). Hippocampal activation in patients with mild cognitive impairment is necessary for successful memory encoding. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **78**(8): 812-818.
- Kleiman, T., Zdanys, K., Black, B., Rightmer, T., Grey, M., Garman, K., MacAvoy, M., Gelernter, J. & van Dyck, C. (2006). Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 Allele Is Unrelated to Cognitive or Functional Decline in Alzheimer's Disease: Retrospective and Prospective Analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* **22**(1): 73-82.
- Klose, U., Erb, M., Wildgruber, D., Müller, E. & Grodd, W. (1999). Improvement of the acquisition of a large amount of MR images on a conventional whole body system. *Magnetic Resonance Imaging* **17**(3): 471-474.
- Koenigs, M., Barbey, A. K., Postle, B. R. & Grafman, J. (2009). Superior Parietal Cortex Is Critical for the Manipulation of Information in Working Memory. *J. Neurosci.* **29**(47): 14980-14986.
- Kral, V. A. (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal* **86**(257-260).
- Kramer, A., Colcombe, S., McAuley, E., Eriksen, K., Scalf, P., Jerome, G., Marquez, D., Elavsky, S. & Webb, A. (2003). Enhancing brain and cognitive function of older adults through fitness training. *Journal of Molecular Neuroscience* **20**(3): 213-221.
- Kramer, A. F. & Erickson, K. I. (2007). Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function. **11**(8): 342-348.
- Kramer, A. F., Erickson, K. I. & Colcombe, S. J. (2006a). Exercise, cognition, and the aging brain. *J Appl Physiol* **101**(4): 1237-1242.
- Kramer, A. F., Hahn, S., Cohen, N. J., Banich, M. T., McAuley, E., Harrison, C. R., Chason, J., Vakil, E., Bardell, L., Boileau, R. A. & Colcombe, A. (1999). Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature* **400**(6743): 418-419.
- Kramer, A. F., Humphrey, D. G., Larish, J. F., Logan, G. D. & Strayer, D. L. (1994). Aging and Inhibition: Beyond a Unitary View of Inhibitory Processing in Attention. *Psychology and Aging* **9**(4): 491-512.

- Kramer, J. H., Nelson, A., Johnson, J. K., Yaffe, K., Glenn, S., Rosen, H. J. & Miller, B. L. (2006b). Multiple Cognitive Deficits in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* **22**(4): 306-311.
- Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskoff, R. M., Poncelet, B. P., Kennedy, D. N., Hoppel, B. E., Cohen, M. S. & Turner, R. (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **89**(12): 5675-5679.
- La Voie, D. & Light, L. L. (1994). Adult Age Differences in Repetition Priming: A Meta-Analysis. *Psychology and Aging* **9**(4): 539-553.
- Laakso, M., Soininen, H., Partanen, K., Helkala, E., Hartikainen, P., Vainio, P., Hallikainen, M., Hänninen, T. & Riekkinen Sr, P. (1995). Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: Correlation with memory functions. *Journal of Neural Transmission: Parkinson's Disease and Dementia Section* **9**(1): 73-86.
- LaBar, K. S., Gitelman, D. R., Parrish, T. B. & Mesulam, M. M. (1999). Neuroanatomic Overlap of Working Memory and Spatial Attention Networks: A Functional MRI Comparison within Subjects. *NeuroImage* **10**(6): 695-704.
- Lafleche, G. & Albert, M. S. (1995). Executive Function Deficits in Mild Alzheimer's Disease. *Neuropsychology* **9**(3): 313-320.
- Lane, R. M. & Farlow, M. R. (2005). Lipid homeostasis and apolipoprotein E in the development and progression of Alzheimer's disease. *Journal of Lipid Research* **46**(5): 949-968.
- Langley, L. K. & Madden, D. J. (2000). Functional neuroimaging of memory: Implications for cognitive aging. *Microscopy Research and Technique* **51**(1): 75-84.
- Lardon, M. T. & Polich, J. (1996). EEG changes from long-term physical exercise. *Biological Psychology* **44**(1): 19-30.
- Larson, E. B., Wang, L., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Crane, P. & Kukull, W. (2006). Exercise Is Associated with Reduced Risk for Incident Dementia among Persons 65 Years of Age and Older. *Annals of Internal Medicine* **144**(2): 73-81.
- Laurin, D., Verreault, R., Lindsay, J., MacPherson, K. & Rockwood, K. (2001). Physical Activity and Risk of Cognitive Impairment and Dementia in Elderly Persons. *Arch Neurol* **58**(3): 498-504.
- Lautenschlager, N. T., Cox, K. L., Flicker, L., Foster, J. K., van Bockxmeer, F. M., Xiao, J., Greenop, K. R. & Almeida, O. P. (2008). Effect of Physical Activity on Cognitive Function in Older Adults at Risk for Alzheimer Disease: A Randomized Trial. *JAMA* **300**(9): 1027-1037.

- Lee, C.-U. & Lim, H.-K. (2010). Altered visuospatial working memory process in patients with Alzheimer's disease: fMRI investigation. *Alzheimer's and Dementia* **6**(4, Supplement 1): S285-S285.
- Leigh, J. & Zee, D. (2006). *The Neurology of Eye Movements*. Oxford University Press, USA.
- Lemaître, H., Crivello, F., Dufouil, C., Grassiot, B., Tzourio, C., Alperovitch, A. & Mazoyer, B. (2005). No  $\epsilon 4$  gene dose effect on hippocampal atrophy in a large MRI database of healthy elderly subjects. *NeuroImage* **24**(4): 1205-1213.
- Lenzi, D., Serra, L., Perri, R., Pantano, P., Lenzi, G. L., Paulesu, E., Caltagirone, C., Bozzali, M. & Macaluso, E. (2009). Single domain amnesic MCI: A multiple cognitive domains fMRI investigation. *Neurobiology of Aging*
- Levaux, M.-N., Potvin, S., Sepehry, A. A., Sablier, J., Mendrek, A. & Stip, E. (2007). Computerized assessment of cognition in schizophrenia: Promises and pitfalls of CANTAB. *European Psychiatry* **22**(2): 104-115.
- Levy, R. (1994). Aging-Associated Cognitive Decline. *International Psychogeriatrics* **6**(01): 63-68.
- Leyla, d.-M., Stoub, T. R., Bulgakova, M., Wilson, R. S., Bennett, D. A., Leurgans, S., Wu, J. & Turner, D. A. (2004). MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiology of Aging* **25**(9): 1197-1203.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B. & Loring, D. W., Eds. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford, University Press.
- Lim, H.-K., Juh, R., Pae, C.-U., Lee, B.-T., Yoo, S.-S., Ryu, S.-H., Kwak, K.-R., Lee, C. & Lee, C.-U. (2008). Altered Verbal Working Memory Process in Patients with Alzheimer's Disease. *Neuropsychobiology* **57**(4): 181-187.
- Lind, J., Persson, J., Ingvar, M., Larsson, A., Cruts, M., Van Broeckhoven, C., Adolfsson, R., Bäckman, L., Nilsson, L.-G., Petersson, K. M. & Nyberg, L. (2006). Reduced functional brain activity response in cognitively intact apolipoprotein E  $\epsilon 4$  carriers. *Brain* **129**(5): 1240-1248.
- Liu, Y., Wang, K., Yu, C., He, Y., Zhou, Y., Liang, M., Wang, L. & Jiang, T. (2008). Regional homogeneity, functional connectivity and imaging markers of Alzheimer's disease: A review of resting-state fMRI studies. *Neuropsychologia* **46**(6): 1648-1656.
- Lo, C.-C., Boucher, L., Pare, M., Schall, J. D. & Wang, X.-J. (2009). Proactive Inhibitory Control and Attractor Dynamics in Countermanding Action: A Spiking Neural Circuit Model. *J. Neurosci.* **29**(28): 9059-9071.
- Logan, G. D., Ed. (1994). On the ability to inhibit thought and action: A user's guide to the stop signal paradigm. Inhibitory processes in attention, memory and language. San Diego, Academic Press.

- Logan, J. M., Sanders, A. L., Snyder, A. Z., Morris, J. C. & Buckner, R. L. (2002). Under-Recruitment and Nonselective Recruitment: Dissociable Neural Mechanisms Associated with Aging. *Neuron* **33**(5): 827-840.
- Logie, R. H. (1986). Visuo-spatial processing in working memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A: Human Experimental Psychology* **38**(2): 229 - 247.
- Logie, R. H. & Pearson, D. G. (1997). The Inner Eye and the Inner Scribe of Visuo-spatial Working Memory: Evidence from Developmental Fractionation. *European Journal of Cognitive Psychology* **9**(3): 241 - 257.
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T. & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* **412**(150-157).
- Luria, A. D., Ed. (1961). The role of speech in the regulation of normal and abnormal behavior. New York, Liveright Publishing.
- Lustig, C. (2003). Functional deactivations: Change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **100**(24): 14504-14509.
- Machulda, M. M., Ward, H. A., Borowski, B., Gunter, J. L., Cha, R. H., O'Brien, P. C., Petersen, R. C., Boeve, B. F., Knopman, D., Tang-Wai, D. F., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Tangalos, E. G. & Jack, C. R., Jr. (2003). Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. *Neurology* **61**(4): 500-506.
- MacPherson, S., E. , Della Sala, S., Logie, R., H. & Wilcock, G., K. (2007). Specific AD Impairment in Concurrent Performance of Two Memory Tasks. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* **43**(7): 858-865.
- Maheen, M. A., Kelly, M. L., Susan, D., Sabrina, F.-B., Ashford, J. W., Greer, M. M., Michael, W. & Joy, L. T. (2010). Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 influences on episodic recall and brain structures in aging pilots. *Neurobiology of Aging* **31**(6): 1059-1063.
- Malonek, D., Dirnagl, U., Lindauer, U., Yamada, K., Kanno, I. & Grinvald, A. (1997). Vascular imprints of neuronal activity: Relationships between the dynamics of cortical blood flow, oxygenation, and volume changes following sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **94**(26): 14826-14831.
- Martin, S., Christina, E., Elna-Marie, L., Sara, B., Jimmy, L., Elisabet, E. & Ulla, P. (2010). Alzheimer's disease (AD) and executive dysfunction. A case-control study on the significance of frontal white matter changes detected by diffusion tensor imaging (DTI). *Archives of gerontology and geriatrics* **50**(3): 260-266.
- Matsuda, H. (2007). Role of Neuroimaging in Alzheimer's Disease, with Emphasis on Brain Perfusion SPECT. *J Nucl Med* **48**(8): 1289-1300.
- Matsuda, T., Matsuura, M., Ohkubo, T., Ohkubo, H., Matsushima, E., Inoue, K., Taira, M. & Kojima, T. (2004). Functional MRI mapping of brain activation during visually guided saccades and antisaccades: cortical and subcortical networks. *Psychiatry Research: Neuroimaging* **131**(2): 147-155.

- McDowell, K., Kerick, S. E., Santa Maria, D. L. & Hatfield, B. D. (2003). Aging, physical activity, and cognitive processing: an examination of P300. *Neurobiology of Aging* **24**(4): 597-606.
- McEvoy, L. K., Pellouchoud, E., Smith, M. E. & Gevins, A. (2001). Neurophysiological signals of working memory in normal aging. *Cognitive Brain Research* **11**(3): 363-376.
- McGuinness, B., Barrett, S. L., Craig, D., Lawson, J. & Passmore, A. P. (2009). Executive functioning in Alzheimer's disease and vascular dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* n/a-n/a.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group\* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* **34**(7): 939-.
- Mecklinger, A., Kramer, A. F. & Strayer, D. L. (1992). Event Related Potentials and EEG Components in a Semantic Memory Search Task. *Psychophysiology* **29**(1): 104-119.
- Merriam, E. P., Colby, C. L., Thulborn, K. R., Luna, B., Olson, C. R. & Sweeney, J. A. (2001). Stimulus-Response Incompatibility Activates Cortex Proximate to Three Eye Fields. *NeuroImage* **13**(5): 794-800.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A. & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex "Frontal Lobe" Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology* **41**(1): 49-100.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Rettinger, D. A., Shah, P. & Hegarty, M. (2001). How Are Visuospatial Working Memory, Executive Functioning, and Spatial Abilities Related? A Latent-Variable Analysis. *Journal of Experimental Psychology: General* **130**(4): 621-640.
- Miyake, A. & Shah, P., Eds. (1999). Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control. New York, Cambridge University Press.
- Molteni, E., Butti, M., Bianchi, A. M. & Reni, G. (2008). Activation of the prefrontal cortex during a visual n-back working memory task with varying memory load: A near infrared spectroscopy study. Engineering in Medicine and Biology Society
- Monsell, S., Ed. (1996). Control of mental processes. Unsolved mysteries of the mind: Tutorial essays in cognition. Hove, UK: Erlbaum.
- Monsell, S. & Driver, J., Eds. (2000). Control of cognitive processes: attention and performance XVIII. Cambridge, US., MIT Press.
- Morcom, A. M. & Fletcher, P. C. (2007). Does the brain have a baseline? Why we should be resisting a rest. *NeuroImage* **37**(4): 1073-1082.

- Mosconi, L., Perani, D., Sorbi, S., Herholz, K., Nacmias, B., Holthoff, V., Salmon, E., Baron, J.-C., De Cristofaro, M. T. R., Padovani, A., Borroni, B., Franceschi, M., Bracco, L. & Pupi, A. (2004). MCI conversion to dementia and the APOE genotype: A prediction study with FDG-PET. *Neurology* **63**(12): 2332-2340.
- Mosimann, U. P., Müri, R. M., Burn, D. J., Felblinger, J., O'Brien, J. T. & McKeith, I. G. (2005). Saccadic eye movement changes in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Brain* **128**(6): 1267-1276.
- Müller, N. G. & Knight, R. T. (2006). The functional neuroanatomy of working memory: Contributions of human brain lesion studies. *Neuroscience* **139**(1): 51-58.
- Munoz, D. P., Broughton, J. R., Goldring, J. E. & Armstrong, I. T. (1998). Age-related performance of human subjects on saccadic eye movement tasks. *Experimental Brain Research* **121**(4): 391-400.
- Munoz, D. P. & Everling, S. (2004). Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nat Rev Neurosci* **5**(3): 218-228.
- Muster, M. & Zielinski, R., Eds. (2006). Bewegung und Gesundheit. Gesicherte Effekte von körperlicher Aktivität und Ausdauertraining. Darmstadt, Steinkopff.
- Nadeau, S. E. (2008). The thalamus and working memory. *Journal of the International Neuropsychological Society* **14**(05): 900-901.
- Nagel, I. E., Preuschhof, C., Li, S. C., Nyberg, L., Backman, L., Lindenberger, U. & Heekeren, H. R. (2009). Performance level modulates adult age differences in brain activation during spatial working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **106**(52): 22552-22557.
- Nebes, R. D. (1989). Semantic Memory in Alzheimer's Disease. *Psychological Bulletin* **106**(3): 377-394.
- Nebes, R. D., Martin, D. C. & Horn, L. C. (1984). Sparing of semantic memory in Alzheimer's disease. *Journal of Abnormal Psychology* **93**(3): 321-330.
- Neill, W. T. (1977). Inhibitory and facilitatory processes in selective attention. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* **3**(3): 444-450.
- Nelles, G., de Greiff, A., Pscherer, A. & Esser, J. (2009). Age-related differences of saccade induced cortical activation. *Neuroscience Letters* **458**(1): 15-18.
- Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin* **126**(2): 220-246.
- Nilsson, #160, Lars-G, #246, ran, Adolfsson, Rolf, #196, Ckman, Lars, Cruts, Marc, Nyberg, SMALL, J., B., Broeckoven, v. & Christine (2006). *The influence of APOE status on*



- episodic and semantic memory : Data from a population-based study*. Washington, DC, ETATS-UNIS, American Psychological Association.
- Nordlund, A. (2005). The Goteborg MCI study: mild cognitive impairment is a heterogeneous condition. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **76**(11): 1485-1490.
- Nordlund, A., Rolstad, S., Klang, O., Edman, Å., Hansen, S. & Wallin, A. (2010). Two-year outcome of MCI subtypes and aetiologies in the Göteborg MCI study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **81**(5): 541-546.
- Nyberg, L., Dahlin, E., Stigsdotter Neely, A. & Bäckman, L. (2009). Neural correlates of variable working memory load across adult age and skill: Dissociative patterns within the fronto-parietal network. *Scandinavian Journal of Psychology* **50**(1): 41-46.
- O'Hara, R., Sommer, B., Way, N., Kraemer, H. C., Taylor, J. & Murphy, G. (2008). Slower speed-of-processing of cognitive tasks is associated with presence of the apolipoprotein [epsilon]4 allele. *Journal of Psychiatric Research* **42**(3): 199-204.
- O'Sullivan, M., Jones, D. K., Summers, P. E., Morris, R. G., Williams, S. C. R. & Markus, H. S. (2001). Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology* **57**(4): 632-638.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R. & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **87**(24): 9868-9872.
- Olincy, A., Ross, R. G., Youngd, D. A. & Freedman, R. (1997). Age Diminishes Performance on an Antisaccade Eye Movement Task. *Neurobiology of Aging* **18**(5): 483-489.
- Olson, I. R., Page, K., Moore, K. S., Chatterjee, A. & Verfaellie, M. (2006). Working Memory for Conjunctions Relies on the Medial Temporal Lobe. *J. Neurosci.* **26**(17): 4596-4601.
- Orsini, A., Chiacchio, L., Cinque, M., Cocchiaro, C., Schiappa, O. & Grossi, D. (1986). Effects of age, education and sex on two tests of immediate memory: a study of normal subjects from 20 to 99 years of age. *Perceptual and Motor Skills* **63**(727-732).
- Osaka, M., Osaka, N., Kondo, H., Morishita, M., Fukuyama, H., Aso, T. & Shibasaki, H. (2003). The neural basis of individual differences in working memory capacity: an fMRI study. *NeuroImage* **18**(3): 789-797.
- Osaka, N., Osaka, M., Kondo, H., Morishita, M., Fukuyama, H. & Shibasaki, H. (2004). The neural basis of executive function in working memory: an fMRI study based on individual differences. *NeuroImage* **21**(2): 623-631.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R. & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping* **25**(1): 46-59.

- Owen, A. M., Morris, R. G., Sahakian, B. J., Polkey, C. E. & Robbins, T. W. (1996). Double dissociations of memory and executive functions in working memory tasks following frontal lobe excisions, temporal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Brain* **119**(5): 1597-1615.
- Parasuraman, R., Greenwood, P. M. & Sunderland, T. (2002). The Apolipoprotein E Gene, Attention, and Brain Function. *Neuropsychology* **16**(2): 254-274.
- Parasuraman, R., Nestor, P. & Greenwood, P. (1989). Sustained-attention capacity in young and older adults. *Psychology of Aging* **4**(339-345).
- Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D. & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology and Aging* **17**(2): 299-320.
- Park, D. C. a. R.-L., Patricia (2009). The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding. *Annual Review of Psychology* **Vol. 60: 173-196**
- Parton, A., Nachev, P., Hodgson, T. L., Mort, D., Thomas, D., Ordidge, R., Morgan, P. S., Jackson, S., Rees, G. & Husain, M. (2007). Role of the human supplementary eye field in the control of saccadic eye movements. *Neuropsychologia* **45**(5): 997-1008.
- Patalong-Ogiewa, M. B., Siuda, J. S. & Opala, G. M. (2009). Working and episodic memory in the MCI group. *Journal of the Neurological Sciences* **283**(1-2): 291-291.
- Paulesu, E., Frith, C. D. & Frackowiak, R. S. J. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* **362**(6418): 342-345.
- Peltsch, A., Hemraj, A., Garcia, A. & Munoz, D. P. (2010). Age-related trends in saccade characteristics among the elderly. *Neurobiology of Aging* **In Press, Corrected Proof**
- Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., Hen, R., McKhann, G. M., Sloan, R., Gage, F. H., Brown, T. R. & Small, S. A. (2007). An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **104**(13): 5638-5643.
- Perlstein, W. M., Carter, C. S., Noll, D. C. & Cohen, J. D. (2001). Relation of Prefrontal Cortex Dysfunction to Working Memory and Symptoms in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* **158**(7): 1105-1113.
- Pernecky, R., Pohl, C., Sorg, C., Hartmann, J., Komossa, K., Alexopoulos, P., Wagenpfeil, S. & Kurz, A. (2006). Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues. *Age Ageing* **35**(3): 240-245.
- Perri, R., Serra, L., Carlesimo, G. A. & Caltagirone, C. (2007). Amnesic Mild Cognitive Impairment: Difference of Memory Profile in Subjects Who Converted or Did Not Convert to Alzheimer's Disease. *Neuropsychology* **21**(5): 549-558.

- Peters, F., Majerus, S., Olivier, L., van der Linden, M., Salmon, E. & Collette, F. (2007). A multicomponent exploration of verbal short-term storage deficits in normal aging and Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* **29**(4): 405 - 417.
- Petersen, R. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine* **256**(183-194).
- Petersen, R. C. (2003). Mild cognitive impairment clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* **2**(8): 646-653.
- Petersen, R. C. (2007). The current status of mild cognitive impairment[mdash]what do we tell our patients? *Nat Clin Pract Neuro* **3**(2): 60-61.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L. & Winblad, B. (2001). Current Concepts in Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* **58**(12): 1985-1992.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G. & Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome. *Arch Neurol* **56**(3): 303-308.
- Petrella, J. R., Wang, L., Krishnan, S., Slavin, M. J., Prince, S. E., Tran, T.-T. T. & Doraiswamy, P. M. (2007). Cortical Deactivation in Mild Cognitive Impairment: High-Field-Strength Functional MR Imaging1. *Radiology* **245**(1): 224-235.
- Petrides, M. (1994). Frontal lobes and behaviour. *Current Opinion in Neurobiology* **4**(2): 207-211.
- Petrides, M. & Milner, B. (1982). Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia* **20**(3): 249-262.
- Phelps, M. E., Hoffman, E. J., Huang, S.-C. & Ter-Pogossian, M. M. (1975). Effect of Positron Range on Spatial Resolution. *J Nucl Med* **16**(7): 649-652.
- Phillips, L., Gilhooly, K., Logie, R., Della Sala, S. & Wynn, V. (2003). Age, working memory, and the Tower of London task. *European Journal of Cognitive Psychology* **15**(2): 291 - 312.
- Pickering, S. J., Gathercole, S. E., Hall, M. & Lloyd, S. A. (2001). Development of memory for pattern and path: Further evidence for the fractionation of visuo-spatial memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A: Human Experimental Psychology* **54**(2): 397 - 420.
- Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Gaymard, B. & Agid, Y. (1991). Cortical control of reflexive visually-guided saccades. *Brain* **114**(1472-1485).

- Piras, F., Caltagirone, C. & Spalletta, G. (2010). Working memory performance and thalamus microstructure in healthy subjects: The thalamus and working memory. *Neuroscience* **In Press, Accepted Manuscript**
- Ploner, C. J., Gaymard, B. M., Rivaud-Péchoux, S. & Pierrot-Deseilligny, C. (2005). The Prefrontal Substrate of Reflexive Saccade Inhibition in Humans. *Biological Psychiatry* **57**(10): 1159-1165.
- Poldrack, R. A. (2007). Region of interest analysis for fMRI. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* **2**(1): 67-70.
- Posner, M. & Snyder, C., Eds. (1975). Facilitation and inhibition in the processing of signals. Attention and performance V. London, Academic Press.
- Postle, B. R., Berger, J. S., Taich, A. M. & D'Esposito, M. (2000). Activity in Human Frontal Cortex Associated with Spatial Working Memory and Saccadic Behavior. *Journal of Cognitive Neuroscience* **12**(supplement 2): 2-14.
- Postle, B. R. & D'Esposito, M. (1999). Dissociation of human caudate nucleus activity in spatial and nonspatial working memory: an event-related fMRI study. *Cognitive Brain Research* **8**(2): 107-115.
- Prvulovic, D., Van de Ven, V., Sack, A. T., Maurer, K. & Linden, D. E. J. (2005). Functional activation imaging in aging and dementia. *Psychiatry Research: Neuroimaging* **140**(2): 97-113.
- Raemaekers, M., Vink, M., Heuvel, M. P. v. d., Kahn, R. S. & Ramsey, N. F. (2006). Effects of Aging on BOLD fMRI during Prosaccades and Antisaccades. *J. Cognitive Neuroscience* **18**(4): 594-603.
- Ramakers, I. H. G. B., Visser, P. J., Aalten, P., Bickers, O., Slegers, K., van Broeckhoven, C. L., Jolles, J. & Verhey, F. R. J. (2008). The Association between APOE Genotype and Memory Dysfunction in Subjects with Mild Cognitive Impairment Is Related to Age and Alzheimer Pathology. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* **26**(2): 101-108.
- Ranganath, C., Cohen, M. X., Dam, C. & D'Esposito, M. (2004). Inferior Temporal, Prefrontal, and Hippocampal Contributions to Visual Working Memory Maintenance and Associative Memory Retrieval. *J. Neurosci.* **24**(16): 3917-3925.
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D. & Acker, J. D. (2005). Regional Brain Changes in Aging Healthy Adults: General Trends, Individual Differences and Modifiers. *Cerebral Cortex* **15**(11): 1676-1689.
- Reiman, E. M., Chen, K., Alexander, G. E., Caselli, R. J., Bandy, D., Osborne, D., Saunders, A. M. & Hardy, J. (2005). Correlations between apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 gene dose and brain-imaging measurements of regional hypometabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **102**(23): 8299-8302.

- Reinvang, I., Winjevoll, I. L., Rootwelt, H. & Espeseth, T. (2010). Working memory deficits in healthy APOE epsilon 4 carriers. *Neuropsychologia* **48**(2): 566-573.
- Reischies, F. & Wertenauer, F. (2002). Die Frühdiagnose der Demenzen. *Wiener Medizinische Wochenschrift* **152**(3-4): 66-71.
- Repovs, G. & Baddeley, A. (2006). The multi-component model of working memory: Explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience* **139**(1): 5-21.
- Resnick, S. M., Pham, D. L., Kraut, M. A., Zonderman, A. B. & Davatzikos, C. (2003). Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies of Older Adults: A Shrinking Brain. *J. Neurosci.* **23**(8): 3295-3301.
- Reuter-Lorenz, P. A. & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Current Directions in Psychological Science* **17**(3): 177-182.
- Reuter-Lorenz, P. A. & Park, D. C. (2010). Human Neuroscience and the Aging Mind: A New Look at Old Problems. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences* **65B**(4): 405-415.
- Reuter-Lorenz, P. A., Stanczak, L. & Miller, A. C. (1999). Neural Recruitment and Cognitive Aging: Two Hemispheres Are Better Than One, Especially as You Age. *Psychological Science* **10**(6): 494-500.
- Reuter, B., Kaufmann, C., Bender, J., Pinkpank, T. & Kathmann, N. (2010). Distinct Neural Correlates for Volitional Generation and Inhibition of Saccades. *Journal of Cognitive Neuroscience* **22**(4): 728-738.
- Ritchie, K., Artero, S. & Touchon, J. (2001). Classification criteria for mild cognitive impairment: A population-based validation study. *Neurology* **56**(1): 37-42.
- Robbins, T. W., James, M., Owen, A. M., Sahakian, B. J., McInnes, L. & Rabbitt, P. (1994). Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): A Factor Analytic Study of a Large Sample of Normal Elderly Volunteers. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* **5**(5): 266-281.
- Rockwood, K. (2010). An Individualized Approach to Tracking and Treating Alzheimer's Disease. *Clin Pharmacol Ther* **88**(4): 446-449.
- Rombouts, S. A., Barkhof, F., Goekoop, R., Stam, C. J. & Scheltens, P. (2005). Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: An fMRI study. *Human Brain Mapping* **26**(4): 231-239.
- Rombouts, S. A. R. B., Damoiseaux, J. S., Goekoop, R., Barkhof, F., Scheltens, P., Smith, S. M. & Beckmann, C. F. (2009). Model-free group analysis shows altered BOLD FMRI networks in dementia. *Human Brain Mapping* **30**(1): 256-266.
- Rose, S. E., Chen, F., Chalk, J. B., Zelaya, F. O., Strugnell, W. E., Benson, M., Semple, J. & Doddrell, D. M. (2000). Loss of connectivity in Alzheimer's disease: an evaluation of

- white matter tract integrity with colour coded MR diffusion tensor imaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **69**(4): 528-530.
- Rosen, V. M., Bergeson, J. L., Putnam, K., Harwell, A. & Sunderland, T. (2002). Working memory and apolipoprotein E: What's the connection? *Neuropsychologia* **40**(13): 2226-2233.
- Rozzini, L., Chilovi, B. V., Conti, M., Bertoletti, E., Delrio, I., Trabucchi, M. & Padovani, A. (2007). Conversion of amnesic Mild Cognitive Impairment to dementia of Alzheimer type is independent to memory deterioration. *International Journal of Geriatric Psychiatry* **22**(12): 1217-1222.
- Rushworth, M. F. S., Nixon, P. D., Eacott, M. J. & Passingham, R. E. (1997). Ventral Prefrontal Cortex Is Not Essential for Working Memory. *J. Neurosci.* **17**(12): 4829-4838.
- Rusinek, H., De Santi, S., Frid, D., Tsui, W.-H., Tarshish, C. Y., Convit, A. & de Leon, M. J. (2003). Regional Brain Atrophy Rate Predicts Future Cognitive Decline: 6-year Longitudinal MR Imaging Study of Normal Aging1. *Radiology* **229**(3): 691-696.
- Rypma, B., Berger, J. S. & D'esposito, M. (2002). The Influence of Working-Memory Demand and Subject Performance on Prefrontal Cortical Activity. *J. Cognitive Neuroscience* **14**(5): 721-731.
- Rypma, B. & D'Esposito, M. (2000). Isolating the neural mechanisms of age-related changes in human working memory. *Nat Neurosci* **3**(5): 509-515.
- Rypma, B., Prabhakaran, V., Desmond, J. E. & Gabrieli, J. D. E. (2001). Age Differences in Prefrontal Cortical Activity in Working Memory. *Psychology and Aging* **16**(3): 371-384.
- Sahakian, B., Owen, A., Morant, N., Eagger, S., Boddington, S., Crayton, L., Crockford, H., Crooks, M., Hill, K. & Levy, R. (1993). Further analysis of the cognitive effects of tetrahydroaminoacridine (THA) in Alzheimer's disease: assessment of attentional and mnemonic function using CANTAB. *Psychopharmacology* **110**(4): 395-401.
- Salat, D. H., Kaye, J. A. & Janowsky, J. S. (2001). Selective Preservation and Degeneration Within the Prefrontal Cortex in Aging and Alzheimer Disease. *Arch Neurol* **58**(9): 1403-1408.
- Salmon, E., Van der Linden, M., Collette, F., Delfiore, G., Maquet, P., Degueldre, C., Luxen, A. & Franck, G. (1996). Regional brain activity during working memory tasks. *Brain* **119**(5): 1617-1625.
- Sando, S., Melquist, S., Cannon, A., Hutton, M., Sletvold, O., Saltvedt, I., White, L., Lydersen, S. & Aasly, J. (2008). APOE epsilon4 lowers age at onset and is a high risk factor for Alzheimer's disease; A case control study from central Norway. *BMC Neurology* **8**(1): 9.
- Saunders, N. & Summers, M. (2010a). Attention and working memory deficits in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* **32**(4): 350-357.

- Saunders, N. L. J. & Summers, M. J. (2010b). Attention and working memory deficits in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* **32**(4): 350 - 357.
- Scarmeas, N. & Stern, Y. (2004). Cognitive reserve: Implications for diagnosis and prevention of Alzheimer's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports* **4**(5): 374-380.
- Schaie, K., Ed. (1996). Intellectual Development in Adulthood: The Seattle Longitudinal Study. Cambridge University Press. New York,
- Scherder, E. J. A., Van Paasschen, J., Deijen, J.-B., Van Der Knokke, S., Orlebeke, J. F. K., Burgers, I., Devriese, P.-P., Swaab, D. F. & Sergeant, J. A. (2005). Physical activity and executive functions in the elderly with mild cognitive impairment. *Aging & Mental Health* **9**(3): 272 - 280.
- Schönknecht, P., Hunt, A., Henze, M., Haberkorn, U. & Schröder, J. (2007). Neural correlates of cognition deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease as assessed by the CERAD neuropsychological test battery. *Clinical Neurophysiology* **118**(4): e91-e91.
- Schonknecht, P., Pantel, J., Kruse, A. & Schroder, J. (2005). Prevalence and Natural Course of Aging-Associated Cognitive Decline in a Population-Based Sample of Young-Old Subjects. *Am J Psychiatry* **162**(11): 2071-2077.
- Schultz, M. R., Lyons, M. J., Franz, C. E., Grant, M. D., Boake, C., Jacobson, K. C., Xian, H., Schellenberg, G. D., Eisen, S. A. & Kremen, W. S. (2008). Apolipoprotein E genotype and memory in the sixth decade of life. *Neurology* **70**(19\_Part\_2): 1771-1777.
- Seelye, A. M., Schmitter-Edgecombe, M. & Flores, J. (2010). Episodic memory predictions in persons with amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* **32**(4): 433 - 441.
- Seiferth, N. Y., Thienel, R. & Kircher, T. (2007). Exekutive Funktionen. *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Schneider, F. & Fink, G. R. Springer Berlin Heidelberg. 265-277.
- Shoji, M., Hirai, S., Yamaguchi, H., Harigaya, Y. & Kwarabayashi, T. (1990). Amyloid [beta]-protein precursor accumulates in dystrophic neurites of senile plaques in Alzheimer-type dementia. *Brain Research* **512**(1): 164-168.
- Silveri, M. C., Reali, G., Jenner, C. & Puopolo, M. (2007). Attention and Memory in the Preclinical Stage of Dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* **20**(2): 67-75.
- Sitzer, D. I., Twamley, E. W. & Jeste, D. V. (2006). Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **114**(2): 75-90.
- Small, B. J., Rosnick, C. B., Fratiglioni, L. & Bäckman, L. (2004). Apolipoprotein E and Cognitive Performance: A Meta-Analysis. *Psychology and Aging* **19**(4): 592-600.

- Small, G. W., Kepe, V., Ercoli, L. M., Siddarth, P., Bookheimer, S. Y., Miller, K. J., Lavretsky, H., Burggren, A. C., Cole, G. M., Vinters, H. V., Thompson, P. M., Huang, S.-C., Satyamurthy, N., Phelps, M. E. & Barrio, J. R. (2006). PET of Brain Amyloid and Tau in Mild Cognitive Impairment. *New England Journal of Medicine* **355**(25): 2652-2663.
- Smith, E. E. & Jonides, J. (1999). Storage and Executive Processes in the Frontal Lobes. *Science* **283**(5408): 1657-1661.
- Smith, E. E., Jonides, J. & Koeppe, R. A. (1996). Dissociating Verbal and Spatial Working Memory Using PET. *Cerebral Cortex* **6**(1): 11-20.
- Sorel, O. & Pennequin, V. (2008). Aging of the Planning process: The role of executive functioning. *Brain and Cognition* **66**(2): 196-201.
- Spinnler, H., Della Sala, S., Bandera, R. & Baddeley, A. (1988). Dementia, ageing, and the structure of human memory. *Cognitive Neuropsychology* **5**(2): 193 - 211.
- Staff, R. T., Murray, A. D., Deary, I. J. & Whalley, L. J. (2006). Generality and specificity in cognitive aging: A volumetric brain analysis. *NeuroImage* **30**(4): 1433-1440.
- Stern, Y. (2006). Cognitive Reserve and Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* **20**(S69-S74).
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia* **47**(10): 2015-2028.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* **18**(6): 643-662.
- Sweeney, J. A., Rosano, C., Berman, R. A. & Luna, B. (2001). Inhibitory control of attention declines more than working memory during normal aging. *Neurobiology of Aging* **22**(1): 39-47.
- Swick, D. & Jovanovic, J. (2002). Anterior cingulate cortex and the Stroop task: neuropsychological evidence for topographic specificity. *Neuropsychologia* **40**(8): 1240-1253.
- Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., Zamora, D., Goodkind, M., Bell, K., Stern, Y. & Devanand, D. P. (2006). Neuropsychological Prediction of Conversion to Alzheimer Disease in Patients With Mild Cognitive Impairment. *Arch Gen Psychiatry* **63**(8): 916-924.
- Tam, C. W. C., Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J. & O'Brien, J. T. (2005). Temporal lobe atrophy on MRI in Parkinson disease with dementia: A comparison with Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* **64**(5): 861-865.
- Tamnes, C. K., Østby, Y., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Due-Tønnessen, P. & Walhovd, K. B. (2010). Brain Maturation in Adolescence and Young Adulthood: Regional Age-Related Changes in Cortical Thickness and White Matter Volume and Microstructure. *Cerebral Cortex* **20**(3): 534-548.



- Teipel, S. J., Bayer, W., Alexander, G. E., Bokde, A. L. W., Zebuhr, Y., Teichberg, D., Müller-Spahn, F., Schapiro, M. B., Möller, H. J., Rapoport, S. I. & Hampel, H. (2003). Regional pattern of hippocampus and corpus callosum atrophy in Alzheimer's disease in relation to dementia severity: evidence for early neocortical degeneration. *Neurobiology of Aging* **24**(1): 85-94.
- Terry, R. D. (2000). Cell Death or Synaptic Loss in Alzheimer Disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* **59**(12): 1118-1119.
- Thangavel, R., Van Hoesen, G. W. & Zaheer, A. (2008). Posterior parahippocampal gyrus pathology in Alzheimer's disease. *Neuroscience* **154**(2): 667-676.
- Thiyagesh, S. N., Farrow, T. F. D., Parks, R. W., Accosta-Mesa, H., Young, C., Wilkinson, I. D., Hunter, M. D. & Woodruff, P. W. R. (2009). The neural basis of visuospatial perception in Alzheimer's disease and healthy elderly comparison subjects: An fMRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* **172**(2): 109-116.
- Thulborn, K. R., Martin, C. & Voyvodic, J. T. (2000). Functional MR Imaging Using a Visually Guided Saccade Paradigm for Comparing Activation Patterns in Patients with Probable Alzheimer's Disease and in Cognitively Able Elderly Volunteers. *AJNR Am J Neuroradiol* **21**(3): 524-531.
- Tipper, S. P., Weaver, B. & Houghton, G. (1994). Behavioural goals determine inhibitory mechanisms of selective attention. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A: Human Experimental Psychology* **47**(4): 809 - 840.
- Tisserand, D. J., van Boxtel, M. P. J., Pruessner, J. C., Hofman, P., Evans, A. C. & Jolles, J. (2004). A Voxel-based Morphometric Study to Determine Individual Differences in Gray Matter Density Associated with Age and Cognitive Change Over Time. *Cerebral Cortex* **14**(9): 966-973.
- Traykov, L., Raoux, N., Latour, F., Gallo, L., Hanon, O., Baudic, S., Bayle, C., Wenisch, E., Remy, P. & Rigaud, A.-S. (2007). Executive Functions Deficit in Mild Cognitive Impairment. *Cognitive and Behavioral Neurology* **20**(4): 219-224  
210.1097/WNN.1090b1013e31815e36254.
- Trivedi, M., Schmitz, T., Ries, M., Torgerson, B., Sager, M., Hermann, B., Asthana, S. & Johnson, S. (2006). Reduced hippocampal activation during episodic encoding in middle-aged individuals at genetic risk of Alzheimer's Disease: a cross-sectional study. *BMC Medicine* **4**(1): 1.
- Tulving, E. (1985). How Many Memory Systems Are There? *American Psychologist* **40**(4): 385-398.
- Twamley, E. W., Ropacki, S. A. L. & Bondi, M. W. (2006). Neuropsychological and neuroimaging changes in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society* **12**(05): 707-735.

- Van Boxtel, M. P. J., Langerak, K., Houx, P. J. & Jolles, J. (1996). Self-reported physical activity, subjective health, and cognitive performance in older adults. *Experimental Aging Research: An International Journal Devoted to the Scientific Study of the Aging Process* **22**(4): 363 - 379.
- Van Hoesen, G. W., Augustinack, J. C., Dierking, J., Redman, S. J. & Thangavel, R. (2000). The Parahippocampal Gyrus in Alzheimer's Disease: Clinical and Preclinical Neuroanatomical Correlates. *Annals of the New York Academy of Sciences* **911**(1): 254-274.
- van Praag, H., Shubert, T., Zhao, C. & Gage, F. H. (2005). Exercise Enhances Learning and Hippocampal Neurogenesis in Aged Mice. *J. Neurosci.* **25**(38): 8680-8685.
- van Uffelen, J. G. Z., Chinapaw, M. J. M., van Mechelen, W. & Hopman-Rock, M. (2008). Walking or vitamin B for cognition in older adults with mild cognitive impairment? A randomised controlled trial. *British Journal of Sports Medicine* **42**:(344-351).
- van Veen, V. & Carter, C. S. (2002). The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. *Physiology & Behavior* **77**(4-5): 477-482.
- Vannini, P., Almkvist, O., Dierks, T., Lehmann, C. & Wahlund, L.-O. (2007). Reduced neuronal efficacy in progressive mild cognitive impairment: A prospective fMRI study on visuospatial processing. *Psychiatry Research: Neuroimaging* **156**(1): 43-57.
- Vannini, P., Lehmann, C., Dierks, T., Jann, K., Viitanen, M., Wahlund, L.-O. & Almkvist, O. (2008). Failure to modulate neural response to increased task demand in mild Alzheimer's disease: fMRI study of visuospatial processing. *Neurobiology of Disease* **31**(3): 287-297.
- Vaynman, S., Ying, Z. & Gomez-Pinilla, F. (2004). Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *European Journal of Neuroscience* **20**(10): 2580-2590.
- Vertes, R. P. (2002). Analysis of projections from the medial prefrontal cortex to the thalamus in the rat, with emphasis on nucleus reuniens. *The Journal of Comparative Neurology* **442**(2): 163-187.
- Visser, P. J., Kester, A., Jolles, J. & Verhey, F. (2006). Ten-year risk of dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* **67**(7): 1201-1207.
- Wager, T. D. & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: A meta-analysis. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* **3**(4): 255-274.
- Walhovd, K. B., Westlye, L. T., Amlie, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., Agartz, I., Salat, D. H., Greve, D. N., Fischl, B., Dale, A. M. & Fjell, A. M. (2010). Consistent neuroanatomical age-related volume differences across multiple samples. *Neurobiology of Aging* **In Press, Corrected Proof**

- Werner, P., Rabinowitz, S., Klinger, E., Korczyn, A. D. & Josman, N. (2009). Use of the Virtual Action Planning Supermarket for the Diagnosis of Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* **27**(4): 301-309.
- Whitwell, J. L., Petersen, R. C., Negash, S., Weigand, S. D., Kantarci, K., Ivnik, R. J., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Smith, G. E. & Jack, C. R., Jr (2007). Patterns of Atrophy Differ Among Specific Subtypes of Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* **64**(8): 1130-1138.
- Whitwell, J. L., Shiung, M. M., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Petersen, R. C. & Jack, C. R., Jr (2008). MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* **70**(7): 512-520.
- Wishart, H. A., Saykin, A. J., Rabin, L. A., Santulli, R. B., Flashman, L. A., Guerin, S. J., Mamourian, A. C., Belloni, D. R., Rhodes, C. H. & McAllister, T. W. (2006). Increased Brain Activation During Working Memory in Cognitively Intact Adults With the APOE {epsilon}4 Allele. *Am J Psychiatry* **163**(9): 1603-1610.
- Wittchen, H.-U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S. & Zaudig, M., Eds. (1997). SKID-I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Göttingen, Hogrefe.
- Wolf, S. A. (2009). *Neuropsychologische Differenzialdiagnostik degenerativer Demenzen*. Stuttgart, Germany, Thieme.
- Yaffe, K., Barnes, D., Nevitt, M., Lui, L.-Y. & Covinsky, K. (2001). A Prospective Study of Physical Activity and Cognitive Decline in Elderly Women: Women Who Walk. *Arch Intern Med* **161**(14): 1703-1708.
- Yendiki, A., Greve, D. N., Wallace, S., Vangel, M., Bockholt, J., Mueller, B. A., Magnotta, V., Andreasen, N., Manoach, D. S. & Gollub, R. L. (2010). Multi-site characterization of an fMRI working memory paradigm: Reliability of activation indices. *NeuroImage* **In Press**, **Corrected Proof**
- Yetkin, F. Z., Rosenberg, R. N., Weiner, M. F., Purdy, P. D. & Cullum, C. M. (2005). FMRI of working memory in patients with mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease. *European Radiology* **16**(1): 193-206.
- Zacks, R. & Hasher, L., Eds. (1994). Directed ignoring: inhibitory regulation of working memory. Inhibitory processes in attention, memory, and language. San Diego (CA), Academic Press.
- Zaudig, M. (1992). A New Systematic Method of Measurement and Diagnosis of and Dementia According to ICD-10 and DSM-III-R Criteria. *International Psychogeriatrics* **4**(04): 203-219.
- Zaudig, M. (2009). „Leichte kognitive Beeinträchtigung“ im Alter. *Demenzen in Theorie und Praxis*. Förstl, H. Springer Berlin Heidelberg. 23-42.

- 
- Zehnder, A. E., Bläsi, S., Berres, M., Monsch, A. U., Stähelin, H. B. & Spiegel, R. (2009). Impact of APOE status on cognitive maintenance in healthy elderly persons. *International Journal of Geriatric Psychiatry* **24**(2): 132-141.
- Zhang, Y., Han, B., Verhaeghen, P. & Nilsson, L.-G. (2007). Executive Functioning in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: MCI Has Effects on Planning, But Not on Inhibition. *Aging, Neuropsychology, and Cognition* **14**(6): 557 - 570.
- Zhou, Y., Dougherty, J., H. , Hubner, K., F., Bai, B., Cannon, R., L. & Hutson, R. K. (2008). Abnormal connectivity in the posterior cingulate and hippocampus in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* **4**(4): 265-270.
- Zook, N. A., Davalos, D. B., DeLosh, E. L. & Davis, H. P. (2004). Working memory, inhibition, and fluid intelligence as predictors of performance on Tower of Hanoi and London tasks. *Brain and Cognition* **56**(3): 286-292.


## Anhang

### Anhang A Genehmigung der Ethikkommission

**EINGEGANGEN**  
Institut für Psychologie I  
11. Juni 2008

Klinikum der Universität Regensburg D-93042 Regensburg

Herrn  
Prof. Dr. Greenlee  
Institut für Experimentelle Psychologie der Universität  
Institut für Experimentelle Psychologie der Universität  
Universitätsstraße 31  
93053 Regensburg



**Universität Regensburg**

**ETHIKKOMMISSION**  
an der Universität Regensburg

Geschäftsstelle

Vorsitzender der Ethikkommission:  
PD Dr. med. Jörg Marienhagen

Klinikum der Universität Regensburg  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11  
93053 Regensburg  
Telefon (0941) 944-5382  
Telefax (0941) 944-5388  
ethikkommission@klinik.uni-regensburg.de  
Regensburg, 05.06.2008

**Nr.08/014**  
*Visuell-räumliche Informationsverarbeitungsprozesse bei Patienten mit minimal cognitive impairment (MCI) vor und nach einem körperlichen Ausdauertraining: Studien mit funktioneller Magnetresonanztomographie zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis und sakkadischen Augenbewegungen.*

**Der Kommission vorgelegte Unterlagen zur Studie:**

Probendenaufklärung zur medizinisch-genetischen Laboruntersuchung und unserer Einverständniserklärung, Einwilligung zur genetischen Analyse und Aufbewahrung von Untersuchungsmaterial, Antrag vom 28.01.08, Anamnesebogen, Information zur bevorstehenden Kernspintomographie-Untersuchung und Einverständniserklärung, Information zur neuropsychologischen Diagnostik, Einverständniserklärung zur neuropsychologischen Untersuchung, Information zur körperlichen Untersuchung und zum dreimonatigen Training und Einverständniserklärung, Literaturverzeichnis, Nachgereichte Unterlagen: Anschreiben, datiert vom 14.05.08 (eingegangen am 21.05.08); überarbeiteter Antrag, datiert vom 28.01.08; Literaturverzeichnis; Anhang A: Anamnesebogen; Anhang B: Probendenaufklärung und Anhang C: Einverständniserklärung zur Blutuntersuchung, neuropsychologischer Testung und Kernspintomographie-Untersuchung; Anhang D: Probendenaufklärung und Anhang E: Einverständniserklärung "Information zur körperlichen Untersuchung und zum dreimonatigen Training"

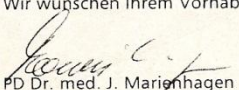
Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Greenlee,

die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg hat in ihrer Sitzung am 14.02.2008 über das o.g. Vorhaben auf Grundlage der oben angegebenen Unterlagen beraten.

**Nachdem alle Auflagen erfüllt sind, erhalten Sie nun ein uneingeschränkt positives Votum des Vorhabens.**

1. Unabhängig vom Beratungsergebnis verbleibt die ärztliche und juristische Verantwortung beim Projektleiter und seinen Mitarbeiter
2. Die Auflagen der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes in der Fassung von Somerset West / Südafrika 1996 hinsichtlich der ethischen und rechtlichen Aspekte biomedizinischer Forschung am Menschen sind strikt zu beachten.
3. Bitte beachten Sie, dass alle Änderungen oder Erweiterungen in Protokoll sowie der Patienteninformation und -aufklärung schriftlich der Ethikkommission mitgeteilt werden müssen. Die Korrekturen sind in der jeweils überarbeiteten Version deutlich kenntlich zu machen.
4. Die Ethikkommission erwartet, dass ihr alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse (u.a. alle Todesfälle), die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können (§40, Abs. 1, Satz 4 AMG), unverzüglich schriftlich mitgeteilt werden. Dieses sollte in Verbindung mit einer Stellungnahme des Leiters der Klinischen Prüfung geschehen, ob aus deren Sicht die Nutzen-Risiko-Relation des Vorhabens verändert ist.
5. Der Ethikkommission muss der Abbruch oder Abschluss einer Studie mitgeteilt werden. Eine Publikation bzw. der Abschlussbericht der Studie sollte zum gegebenen Zeitpunkt nachgereicht werden. Bei Langzeitstudien bittet die Kommission 12 Monate nach Studienbeginn um Übersendung eines Zwischenberichtes.
6. Handelt es sich bei o.g. Vorhaben um eine Klinische Studie gemäß §§ 19-24 MPG, wurde von Seiten der Kommission das Vorliegen aller Voraussetzungen gemäß § 20 Abs. 8 MPG geprüft.
7. Die Ethikkommission bestätigt die Bearbeitung gemäß ICH/GCP-Richtlinien.

Wir wünschen Ihrem Vorhaben ein gutes Gelingen.

  
PD Dr. med. J. Marienhagen

Anhang B *Probandenrekrutierung*

Handflyer:



Medizinische Einrichtungen  
des Bezirks Oberpfalz GmbH 

## **Körperliches Training für geistige Fitness?**

**Studie der Gedächtnisambulanz am Bezirksklinikum Regensburg**

- ❖ **mit Hilfe von Sport kleine Gedächtnisdefizite bekämpfen**
- ❖ **interessantes über sein Gedächtnis erfahren**
- ❖ **bei der Entwicklung einer Therapie gegen Gedächtnisstörungen helfen**

### **Fragestellung**

In der aktuellen Demenz-Forschung geht es nicht nur darum, neue Medikamente zu entwickeln, sondern auch andere Therapie- und Vorbeugungsformen zu finden.

Bisher konnten einige Studien zeigen, dass das Risiko an einer Demenz zu erkranken deutlich geringer ist, wenn die Personen regelmäßig Ausdauersport betreiben.

Von besonderem Interesse ist nun, ob bereits beginnende Gedächtnisprobleme durch körperliche Aktivität beeinflussbar sind. Da diese Personen ein erhöhtes Risiko haben, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken ist es außerordentlich wichtig, möglichst früh in den Krankheitsprozess einzugreifen.

Wir möchten untersuchen, ob und inwiefern sich die Aktivierung des Gehirns bei bestimmten Augenbewegungen zwischen Personen mit und ohne Gedächtnisproblemen unterscheidet, sowie ob bei Personen mit Gedächtnisproblemen durch ein 3-monatiges Training eine Veränderung festzustellen ist.

## Untersuchungsmethoden

Die Methoden, die in dieser Studie zur Anwendung kommen sind für Sie weder gefährlich noch schmerzhaft.

Es findet eine normale Blutentnahme statt, wie bei einer Routineuntersuchung beim Hausarzt. In dem Blut wird ein bestimmtes Gen (Apolipoprotein E) untersucht, welches in der Bevölkerung in verschiedenen Formen vorkommt und in einer bestimmten Form (E4) einen Risikofaktor für eine Alzheimer Demenz darstellt. Außerdem werden im Blutplasma Eiweißstoffe gemessen, die Einfluss auf die Gehirnaktivität haben und durch körperliches Training beeinflusst werden.

Weiterhin führen wir eine neuropsychologische Testung durch, welche Gedächtnistests enthält.

Zu guter Letzt untersuchen wir die Gehirnaktivität im funktionellen Kernspin. Diese Untersuchung dient nicht dem „Gedankenlesen“ und Sie sind keinerlei radioaktiven Strahlungen ausgesetzt.

## Ablauf der Studie

### ❖ Voruntersuchungen:

Blutentnahme  
neuropsychologische Testung  
Kernspinuntersuchung

zusätzlich für Probanden mit Gedächtnisproblemen:

### ❖ körperliche Untersuchung (Belastungs-EKG)

### ❖ dreimonatiges Training:

Nordic Walking oder Stretching  
dreimal pro Woche, kostenlos und unter Anleitung am Bezirksklinikum Regensburg

### ❖ Nachuntersuchungen:

Blutentnahme  
neuropsychologische Testung  
Kernspinuntersuchung

### ❖ Alternative: Sollte Ihnen das Training zu aufwendig sein, dann besteht auch die Möglichkeit an der Studie teilzunehmen ohne das Training zu absolvieren.

## Wer kann an der Studie teilnehmen?

**Wir suchen Personen zwischen 50 und 70 Jahren mit Gedächtnisproblemen und ohne Gedächtnisprobleme.**

Wichtige Voraussetzungen sind:

- ❖ Sie haben **keine** neurologische oder psychiatrische Erkrankung
- ❖ Sie haben **keine** Angst vor räumlicher Enge
- ❖ Sie haben **keine** magnetischen Metallteile im Körper (Herzschrillmacher, Granat-splitter, Gefäßclips, Cochlea-Implantate, etc)

Für Personen mit Gedächtnisproblemen gilt zusätzlich, dass Sie **keine körperliche Behinderung** haben, die die Teilnahme an dem körperlichen Training beeinträchtigt.

## **Haben wir Ihr Interesse geweckt?**

### **Kontaktinformationen für Fragen und/oder Anmeldung:**

Gedächtnisambulanz der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie  
der Universität am Bezirksklinikum Regensburg

**Herr Florian Brunner**

**Mo., 12:00 – 15:00**

**Do., 9:00 – 12:00**

**Tel.: 0941/943-3863**

Beteiligte Mitarbeiter:

Herr PD Dr. Hans-H. Klünemann

Frau Dipl. Psych. (PL) Karolina Alichniewicz

Frau M.A. Marit Möhwald

Frau Michaela Nowicki



### Anhang B Pressemitteilung

#### „Der Demenz davonlaufen“

Eine sehr häufige Erkrankung von älteren Menschen ist die Demenz, insbesondere die Alzheimererkrankung. In Deutschland sind momentan etwa 1,2 Millionen Menschen betroffen und aufgrund der demographischen Entwicklung nimmt die Zahl der Demenzkranken weiter zu. Deshalb wird intensiv an den verschiedenen Erkrankungsformen, deren Entstehung und Therapie geforscht.

Dabei besteht neben der Erforschung neuer Medikamente ein hohes Interesse an der Erforschung von Lifestyle-Faktoren, die die Entstehung von Demenz beeinflussen. In der Gedächtnisambulanz am Bezirksklinikum in Regensburg startet hierzu eine neue klinische Studie, bei der der Einfluss körperlicher Aktivität auf die Gedächtnisleistung untersucht wird. Nach neueren Erkenntnissen reduziert eine regelmäßige sportliche Betätigung das Risiko, im Alter eine Demenz zu entwickeln. Die Arbeitsgruppe der Universität Regensburg, bestehend aus Prof. Mark Greenlee, PD Dr. Hans-H. Klünemann, Prof. Helfried Klein, Dipl.-Psych. (Pl) Karolina Alichniewicz, und Dr. Frank Möckel (Institut für Rehabilitation und Sportmedizin), möchte nun den Einfluss von Training auf Personen, die bereits leichte Gedächtnisstörungen haben, erforschen. Gerade bei dieser Gruppe ist eine frühzeitige Behandlung sehr wichtig um das Vorschreiten der Erkrankung zu verlangsamen oder zu verhindern. Es gibt Hinweise darauf, dass körperliches Training die Gedächtnisleistung wieder verbessern kann. Somit könnte ein körperliches Training einen Teil der Behandlung ausmachen und hat zusätzlich einen positiven Einfluss auf weitere Erkrankungen des Alters wie erhöhten Blutdruck oder Diabetes mellitus.

Für die Studie werden nun Probanden im Alter von 40 bis 70 Jahren gesucht, die bei sich in letzter Zeit zunehmende Vergesslichkeit festgestellt haben und Interesse an einem 3-monatigen kostenlosen Trainingsprogramm haben. Die Probanden werden ausführlich untersucht, die Gedächtnisleistung überprüft und eine funktionelle Kernspinuntersuchung des Gehirns durchgeführt. Bei der sportmedizinischen Untersuchung werden auch allgemein die Fitness und das Herz untersucht. Wenn es in der Familie bereits einen oder mehrere Fälle von Alzheimererkrankungen gibt bzw. gab ist eine Untersuchung besonders interessant. Gerne untersuchen wir auch Ehe- oder Lebenspartner um eine Kontrollgruppe aus gesunden Probanden bilden zu können. Diese werden allerdings nicht an dem Training teilnehmen. Es werden keine sportlichen Kenntnisse oder körperliche Fitness vorausgesetzt. Die Teilnehmer sind bei der Untersuchung keiner schädlichen Strahlung oder sonstigen Gefahren ausgesetzt und das Projekt wird ärztlich betreut. Alternativ besteht auch die Möglichkeit an der Studie teilzunehmen ohne das Training zu absolvieren.

Wenn Sie an der Teilnahme bei dieser Studie interessiert sind oder mehr Informationen wünschen, können Sie sich gerne über die Gedächtnisambulanz des Bezirksklinikums Regensburg anmelden (Mo: 12- 15 Uhr oder Do: 9- 12 Uhr; Telefonnummer: 0941 / 943-3863).

# Der Demenz davon laufen – mit Promis

**GESUNDHEIT** Sportmediziner der Uni und Psychiater am Bezirksklinikum machen am 20. September mobil gegen die Volkskrankheit.

VON FLORA JÄDICKE, MZ

REGENSBURG. Demenz lässt sich bisher weder verzögern, noch gibt es Behandlungsmethoden. Umso dringlicher ist Forschung. Mit dem Projekt „Der Demenz davonlaufen!“ rücken die Stiftung „Alzheimer Demenz Pflege und Forschung“ (Vorsitz: Dr. Klaus Gürtler) und der LLC Marathon Regensburg (Geschäftsführerin: Marion Fuchs) die Volkskrankheit ins Blickfeld und greifen der Forschung unter die Arme. Schirmherren des ersten Nordic-Walking-Laufs gegen Demenz am 20. September sind Rosi Mittermaier und Christian Neureuther.

An der Uni Regensburg wollen Forscher in einer Studie klären, ob regelmäßige Bewegung eine beginnende Demenz verzögern kann. Mediziner des Bezirksklinikums und des Instituts für Psychologie (PD Hans H. Klünnemann und Prof. Mark W. Greenlee) untersuchen in Kooperation mit Wissenschaftlern des Instituts für Sportwissenschaft (Prof. Petra Jansen) rund 100 Teilnehmer im Alter zwischen 40 und 70 Jahren.

Viele Menschen haben Schwierigkeiten, sich kurzfristig etwas zu merken oder räumlich-visuelle Informationen zu verarbeiten, erklärte Prof. Petra Jansen vor Journalisten. Solche leichten Gedächtnisstörungen könnten eine Vorstufe der Alzheimer-Demenz sein.

„Wir wollen herausfinden, welchen Einfluss Bewegung auf den Fortgang der Krankheit hat.“

20 erkrankte Teilnehmer erhalten ein Ausdauertraining und ebenso viele ein leichtes Bewegungstraining. Während der achtwöchigen Studie werden alle Teilnehmer außerdem durch neuropsychologische Tests begleitet und sportmedizinisch untersucht.

Zur Kontrolle nehmen 40 gesunde ältere und 20 gesunde jüngere Teilnehmer an der Studie teil. Mithilfe von bildgebenden Verfahren sollen die Gehirne der Gesunden und der leicht an Demenz Erkrankten untersucht und anschließend verglichen werden.

Die Studie soll auch zeigen, welchen Einfluss die genetische Veranlagung auf eine Erkrankung an Demenz hat. Oft kämen Patienten und sagten: „Der Vater hatte es, der Großvater auch, und wer weiß, vielleicht bin ich jetzt dran“, erklärt Prof. Helmfried Klein, Ärztlicher Direktor an der Psychiatrie des Bezirksklinikums. Die Frage nach dem Einfluss genetischer Veranlagung lasse sich bisher ebenso wenig beantworten wie die nach möglichen Behandlungsmethoden – trotz zahlreicher Studien, die laut Klein „selten wissenschaftlichen Grundlagen entsprechen“. Auch in diesem Punkt will sich die Regensburger Studie unterscheiden.

Klein sieht in der Studie eine Chance für Forschung und Teilnehmer. „Sie erhalten eine äußerst gründliche Untersuchung durch Experten“, wirbt er stellvertretend für seine Kollegen.

➔ Wer teilnehmen möchte, meldet sich im Sekretariat vom Prof. Mark W. Greenlee unter Telefon (09 41) 943 24 02.



Dr. Klaus Gürtler, Marion Fuchs, Prof. Petra Jansen und Prof. Helmfried Klein (von links) werben um Teilnehmer für das Projekt „Der Demenz davonlaufen!“.

Foto: Jädicke

Anhang C Einverständniserklärungen, Probandenaufklärung und Anamnesebogen

## **Informationen zur körperlichen Untersuchung und zum dreimonatigen Training**

**Liebe Teilnehmerin, lieber Teilnehmer,**

..... (Name)

..... (Geburtsdatum)

die geplante Studie beinhaltet ein körperliches Training welches drei Monate lang stattfinden wird. Wir möchten herausfinden, ob ein solches Training eine positive Auswirkung auf die Gedächtnisleistung hat. Andere Studien haben bereits deutliche Hinweise darauf geliefert. Die Gedächtnisleistung wird vor und nach dem Training mittels fMRT und neuropsychologischer Testung überprüft (s. weitere Aufklärungsbögen).

Für das Training werden die Teilnehmer zufällig auf zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe wird an einem Ausdauertraining teilnehmen. Die Sportart wird Nordic Walking sein. Die andere Gruppe erhält ein Training welches vorwiegend Dehn- und Lockerungsübungen beinhaltet. Zu Beginn des Trainings wird Ihnen die Technik genau erklärt, sodass Sie keine speziellen Kenntnisse bezüglich Walking oder Dehnübungen vorweisen müssen.

Das Training wird drei Monate lang 3 mal pro Woche stattfinden. Jede Trainingseinheit wird etwa 60 Minuten dauern und im Bezirksklinikum in Regensburg stattfinden. Die genauen Termine werden Ihnen noch bekanntgegeben.

Um vorbestehende körperliche Risiken auszuschließen werden Sie vor Beginn des Trainings ausführlich körperlich untersucht. Dazu gehören ein Anamnesegespräch mit einem Sportmediziner (Dr. Möckel), eine körperliche Untersuchung, ein Ruhe- und ein

Belastungs-EKG sowie eine Spiroergometrie mit der Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme. Dies schafft einen guten Überblick über Ihre körperliche Fitness und vor allem die Risiken einer koronaren Herzerkrankung und damit das Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden können somit überprüft werden.

Das Training wird jeweils entweder von Marit Möhwald (Sportwissenschaftlerin) oder Karolina Alichniewicz (Psychologie-Doktorandin) geleitet sodass Sie jeder Zeit einen Ansprechpartner haben. Sie können sich bei Problemen und Fragen jeder Zeit an uns wenden.

Die Ergebnisse der gesamten Untersuchung werden vertraulich behandelt (entsprechend den gesetzlichen Datenschutzbestimmungen) und sind nur den an der Studie beteiligten Mitarbeitern bekannt.

Zudem weisen wir Sie darauf hin, dass Sie jederzeit – ohne Angabe von Gründen und ohne mit persönlichen Nachteilen rechnen zu müssen – das Recht haben, die Teilnahme an dem Training abubrechen und dass sie jederzeit verlangen können, dass sämtliche personenbezogene Daten gelöscht werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden in pseudonymisierter Form gespeichert und in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht, so dass Rückschlüsse auf Ihre Person nicht möglich sind. Die gesetzlichen Datenschutzbestimmungen werden eingehalten.

Falls Sie momentan noch Fragen zum körperlichen Training haben, stellen Sie diese bitte jetzt.

Anhang C

**Einverständniserklärung zur körperlichen Untersuchung und zur die Teilnahme an einem dreimonatigen Trainingsprogramm**

Liebe Teilnehmerin, lieber Teilnehmer,

..... (Name)

..... (Geburtsdatum)

dieses Dokument beinhaltet eine Einverständniserklärung, in der Sie bestätigen, dass Sie freiwillig an der körperlichen Untersuchung und dem dreimonatigen Training teilnehmen und genaue Informationen darüber erhalten haben.

**Ich bestätige mit meiner Unterschrift, dass ich den Aufklärungsbogen „Informationen zur körperlichen Untersuchung und zum dreimonatigen Training“ gelesen habe und dass mir alle diesbezüglichen Fragen in einem Gespräch beantwortet wurden. Mir ist bekannt, dass alle Ergebnisse der körperlichen Untersuchung und des Trainings vertraulich behandelt werden (entsprechend den gesetzlichen Datenschutzbestimmungen) und nur den an der Studie beteiligten Mitarbeitern bekannt sind.**

**Ich willige hiermit in die Teilnahme an der Untersuchung und dem Training ein. Ich weiß, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne mit persönlichen Nachteilen rechnen zu müssen widerrufen kann. Außerdem ist mir bekannt und ich bin damit einverstanden, dass meine Untersuchungsdaten in pseudonymisierter Form mit Computern weiterverarbeitet und für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden sollen. Auch diese Einwilligung kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen. Zudem bin ich darüber informiert, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen verlangen kann, dass sämtliche Testergebnisse und personenbezogenen Daten gelöscht werden.**

.....	.....	.....
Unterschrift der/des Teil- nehmerin/Teilnehmers Anhang C	Datum	Unterschrift des Arztes

### **Probandenaufklärung**

#### **Informationen über Blutuntersuchung, neuropsychologische Testung sowie Kernspintomografie-Untersuchung**

Liebe Teilnehmerin, lieber Teilnehmer,

..... (Name, Vorname)

..... (Geburtsdatum)

wir bitten Sie, die folgenden Informationen über die Untersuchungen, die im Rahmen dieser Studie durchgeführt werden sollen, aufmerksam durchzulesen.

Alle Angaben, die auf der Einverständniserklärung gemacht werden, sowie alle Ergebnisse der Untersuchung werden vertraulich behandelt (entsprechend den gesetzlichen Datenschutzbestimmungen) und sind nur den an der Studie beteiligten Mitarbeitern bekannt.

**Die Einverständniserklärung kann vom Studienteilnehmer jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne mit persönlichen Nachteilen rechnen zu müssen widerrufen werden.**

#### **1. Informationen zur Blutuntersuchung**

##### **a. Medizinisch-genetische Laboruntersuchung**

##### **Ziel und Zweck der Untersuchung:**

Eine genetische Untersuchung hat das Ziel, eine genetische Krankheit oder eine Veranlagung dafür aufzudecken bzw. auszuschließen, indem das Erbgut direkt oder indirekt analysiert wird (Chromosomen, Gene).

Das menschliche Erbgut befindet sich im Zellkern jeder einzelnen Körperzelle. Es besteht aus 23 Chromosomen-Paaren. Gene sind die Grundeinheiten des Erbgutes und bestehen aus DNS; sie sind auf den Chromosomen aufgereiht, schätzungsweise 30.000 in jedem Zellkern. Alle Gene gemeinsam (Genom) bilden den „Bauplan“ für die Strukturen des Körpers und seinen Stoffwechsel indem sie beispielsweise die Protein-Strukturen festlegen.

In der aktuellen Forschung gibt es wichtige Hinweise darauf, dass eine Veränderung (Mutation) des Apolipoprotein E-Gens (ApoE-Gen) auf dem Chromosom 19 einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz darstellt. Personen, bei denen eine derartige Mutation vorliegt, haben ein deutlich höheres Risiko, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken, als Personen, bei denen keine Mutation dieses Gens vorliegt. **Es muss jedoch betont werden, dass das ApoE-Gen für sich allein genommen weder hinreichend, noch notwendig für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz ist. Dies bedeutet, dass eine Mutation des ApoE-Gens nicht zwangsläufig zur Entwicklung einer Alzheimer-Demenz führt, sondern lediglich das Risiko erhöht, an dieser Krankheit zu erkranken.**

In unserer Untersuchung gehen wir der Frage nach, ob das Vorliegen einer Mutation des ApoE-Gens einen Einfluss auf die Hirnaktivierung bei der Bearbeitung von Gedächtnisaufgaben im Kernspintomographen hat.

### **Bedeutung:**

Genetische Untersuchungen liefern sehr persönliche Befunde und erfordern daher Ihre Zustimmung. Sie erlauben es festzustellen, ob Sie Träger(in) einer bestimmten genetischen Veränderung sind.

**Aus ethischen Gründen können wir im Rahmen dieser Studie eine genetische Untersuchung nur dann vornehmen, wenn Sie damit einverstanden sind, das Ergebnis der Genanalyse nicht zu erfahren.**

Zudem möchten wir Sie darauf hinweisen, dass in der vorliegenden Studie lediglich Ihr ApoE-Gen-Status bestimmt wird - darüber hinausgehende genetische Analysen werden von uns nicht vorgenommen und bedürfen Ihrer ausdrücklichen Zustimmung.

### **b. Bestimmung von Plasmamarkern**

In dieser Studie soll außer der genetischen Blutuntersuchung auch die Messung von Eiweißstoffen im Blut erfolgen. Es wurden in anderen Studien bestimmte Marker (z.B. BDNF = brain derived neurotropic factor ) gefunden, die für die Gehirnaktivität und damit für die kognitive Leistungsfähigkeit von Bedeutung sind. Außerdem wurde bereits eine Veränderung dieser Marker durch ein körperliches Training beobachtet. Deshalb werden wir diese Messung vor Beginn des Trainings durchführen und drei Monate später, nach dem Training erneut messen.

### **c. Blutentnahme**

Für die beschriebenen Untersuchungen benötigen wir eine kleine Menge venöses Blut. Für die Blutentnahme müssen Sie nüchtern sein.

Die Blutentnahme wird genauso durchgeführt, wie Sie das wahrscheinlich schon von Besuchen beim Hausarzt oder von Krankenhausaufenthalten kennen. Dennoch müssen wir Sie über die Risiken der Blutentnahme aufklären. Das Blut wird in der Regel aus einer Vene in der Ellenbeuge oder am Handrücken entnommen. Durch den Einstich kann es zu einer kleinen Einblutung und damit einem Bluterguss kommen. Dieser verschwindet nach einigen Tagen wieder. Da manche Personen bei der Blutentnahme eine Kreislaufreaktion zeigen, wird die Entnahme bevorzugt im Liegen durchgeführt. In äußerst seltenen Fällen kann es durch den Einstich der Nadel zu Verletzung von benachbartem Gewebe und Nerven kommen, sowie zu Infektionen und Thrombosierungen.

Die Analyse findet am Universitätsklinikum Regensburg am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin statt.

Wenn uns die Ergebnisse der Untersuchung vorliegen, erfolgt die Pseudonymisierung der Daten. Darunter versteht man, dass Ihr Name gegen eine zufällige Buchstabenkombination (z.B. xy) ausgetauscht wird, so dass Rückschlüsse auf Ihre Person nicht mehr möglich sind. Die Pseudonymisierung der Daten erfolgt in der Gedächtnisambulanz des Bezirksklinikums Regensburg.

### **Aufbewahrung von Körpermaterial (Blut):**

Das Körpermaterial wird am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Regensburg aufbewahrt bis die Laboruntersuchungen abgeschlossen sind. Die Zustimmung zur Aufbewahrung der Probe kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne persönliche Nachteile widerrufen werden. Im Fall einer Widerrufung wird das Material sofort vernichtet.

## **2. Informationen zur neuropsychologischen Diagnostik**

Im Rahmen unserer Studie führen wir eine ausführliche neuropsychologische Diagnostik durch. Mit Hilfe mehrerer neuropsychologischer Tests untersuchen wir mentale Funktionen wie Aufmerksamkeit, Wahrnehmung und Gedächtnis. Bei diesen Tests geht es nicht darum und es ist auch gar nicht möglich „Gedanken zu lesen“ oder ähnliches, sondern wir werten lediglich die Antworten aus, die Sie uns im Verlaufe der Testung geben. Die Durchführung der neuropsychologischen Diagnostik wird insgesamt etwa 2 Stunden dauern. Falls Sie während dieser Zeit bei sich Ermüdungserscheinungen feststellen und sich beispielsweise nicht mehr konzentrieren können, teilen Sie dies bitte der Untersuchungsleiterin mit. Dann kann eine Pause eingelegt werden oder die neuropsychologische Untersuchung wird abgebrochen und an einem anderen Termin vervollständigt.



Um sicherzustellen, dass nur Personen an unserer Studie teilnehmen, die psychisch gesund sind, verwenden wir zudem einen kurzen psychiatrischen Fragebogen. Das Ergebnis dieses Fragebogens wird Ihnen von uns mitgeteilt – sofern Sie dies wünschen. Sollte sich in diesem Fragebogen ein auffälliger Befund ergeben (z.B. Hinweise auf eine Depression), ist eine Teilnahme an unserer Studie nicht möglich. Darüber hinaus ergeben sich aus dem Ausfüllen des Fragebogens für Sie jedoch keinerlei Folgen – unabhängig davon, wie das Ergebnis ausfällt.

### **3. Informationen zur Kernspintomographie-Untersuchung**

#### **Ablauf und Zweck der Untersuchung:**

Die bevorstehende fMRI-Untersuchung dient der Lokalisation von Gehirnregionen, die für bestimmte mentale Leistungen (z.B. Gedächtnis) zuständig sind.

Während dieser Untersuchung liegen Sie auf einer Liege im Kernspintomographen, wobei sich Ihr Kopf in einer Spule befindet, über die die Messungen erfolgen. Da die Untersuchung insgesamt ca. 45 Minuten dauert, sollten Sie versuchen, sich vor Beginn der Messungen bequem und entspannt hinzulegen. Für die Qualität der Messergebnisse ist es sehr wichtig, dass sie während der Untersuchung ruhig liegen und sich möglichst wenig bewegen. Um dies sicherzustellen, wird Ihr Kopf in der oben erwähnten Spule bequem mit Schaumgummi fixiert. An der Kopfspule befindet sich ein kleiner Spiegel, der so montiert ist, dass darauf die Bilder zu sehen sind, die im Experiment verwendet werden. Diese Bilder werden mit einem Projektor auf einen Bildschirm projiziert, der sich am vorderen Ausgang des MR-Scanners befindet.

Im bevorstehenden Experiment sollten Sie sich bemühen, zunächst in die Mitte des Bildschirms zu schauen und den zentralen Fixationspunkt, der dort zu sehen ist, zu fixieren. Danach, je nach dem Arbeitsauftrag, den Sie bekommen werden, sollten Sie Ihren Blick nach links bzw. rechts in einer horizontalen Ebene steuern.

In Ihre linke Hand wird vor der Untersuchung ein „Notfall-Ball“ gelegt, den Sie jederzeit während der fMRI-Messung drücken können, wenn etwas nicht in Ordnung ist. Das Drücken des „Notfall“-Balls führt dazu, dass die fMRI-Messung von uns sofort unterbrochen werden kann. Zudem ist während der gesamten Untersuchung eine Gegensprechanlage eingeschaltet, über die sie mit der Untersuchungsleiterin reden können.

Das fMRI-Experiment dauert ca. 30 Minuten. Am Ende des Experiments werden anatomische Aufnahmen von Ihrem Gehirn gemacht, die nochmals ungefähr zehn Minuten dauern. Während dieser Zeit können Sie sich entspannen und Ihre Augen schließen.

#### **Mögliche Risiken der Methode:**

- Bei Messungen mit der Magnetresonanztomographie wird ein starkes Magnetfeld, also eine hochfrequente elektromagnetische Strahlung, verwendet, wie sie z.B. bei Radiosendern und Funktelefonen auftritt. Dies kann eine geringfügige Erwärmung des untersuchten Gewebes auslösen. Allerdings wird keine ionisie-

rende Strahlung eingesetzt, wie sie z.B. bei Computertomographie- oder Röntgenuntersuchungen benutzt wird.

- Durch das Schalten der Magnetfeldgradienten während der MR-Untersuchung kann es zu Lärmentwicklungen (bis zu 90 dB) kommen. Bei Einhaltung von geeigneten Vorsichtsmaßnahmen (z.B. Tragen von schalldämmenden Kopfhörern und Ohropax) können Schädigungen des Hörsystems jedoch weitestgehend ausgeschlossen werden.
- Der Kernspintomograph übt aufgrund seines Magnetfeldes auf ferromagnetische Gegenstände (z.B. eisen- oder nickelhaltige Gegenstände wie Münzen, Haarspangen, Schraubenzieher, Uhren) im Umkreis von ca. fünf Metern eine starke Anziehungskraft aus. Dadurch werden diese Gegenstände mit hoher Geschwindigkeit in den Magneten gezogen und können bei Probanden erhebliche Verletzungen verursachen. Außerdem kann das starke Magnetfeld im Tomographen dazu führen, dass die Funktionsweise von Kreditkarten u.ä. beeinträchtigt wird.

In Ihrem eigenen Interesse bitten wir Sie die folgenden Fragen zu Einschränkungen oder Gegenanzeigen für die Kernspintomographie aufmerksam durchzulesen und zutreffendes anzukreuzen:

Sind Sie Träger eines Herzschrittmachers oder elektronischer Geräte?	Ja	Nein
Wurden Sie am Herz operiert?	Ja	Nein
Wurden Sie am Kopf operiert?	Ja	Nein
Haben Sie Metallteile im / am Körper (z.B. Spirale, Gefäßclips, Granat-Splitter, Cochlea-Implantate, jegliche Art von Piercing)?	Ja	Nein
<b>Für Probandinnen:</b> Könnten Sie schwanger sein?	Ja	Nein

Körpergewicht: ..... kg

Größe: .....

cm

**Falls Sie momentan noch Fragen zu den bevorstehenden Untersuchungen haben, stellen Sie diese bitte jetzt! Selbstverständlich stehen wir Ihnen auch später noch jeder Zeit für Fragen zur Verfügung.**

**Die Ergebnisse der gesamten Untersuchung werden vertraulich behandelt (entsprechend den gesetzlichen Datenschutzbestimmungen) und sind nur den an der Studie beteiligten Mitarbeitern bekannt.**

Wir weisen Sie darauf hin, dass Sie jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne mit persönlichen Nachteilen rechnen zu müssen das Recht haben, die Teilnahme an der Studie abubrechen und dass sie jederzeit verlangen können, dass ihr Körpermaterial vernichtet und sämtliche personenbezogene Daten gelöscht werden. Die Ergebnisse der genetischen Untersuchung werden in pseudonymisierter Form gespeichert und in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht, so dass Rückschlüsse auf Ihre Person nicht möglich sind.

Anhang C

**Einverständniserklärung zur Blutuntersuchung, neuropsychologischer Testung und Kernspintomografie-Untersuchung**

Liebe Teilnehmerin, lieber Teilnehmer,

..... (Name)

..... (Geburtsdatum)

dieses Dokument beinhaltet eine Einverständniserklärung, in der Sie bestätigen, dass Sie freiwillig an den Untersuchungen teilnehmen und ausführliche Informationen über diese erhalten haben.

Ich bestätige mit meiner Unterschrift, dass ich den Aufklärungsbogen „Informationen über Blutuntersuchung, neuropsychologische Testung sowie Kernspintomographie-Untersuchung“ gelesen habe und dass mir alle meine diesbezüglichen Fragen in einem Gespräch beantwortet wurden. Mir ist bekannt, dass alle Angaben, die ich auf der Einverständniserklärung gemacht habe, sowie alle Ergebnisse der Untersuchung vertraulich behandelt werden (entsprechend den gesetzlichen Datenschutz-Bestimmungen) und nur den an der Studie beteiligten Mitarbeitern bekannt sind.

Ich willige hiermit in die Teilnahme an der Untersuchung ein. Ich weiß, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne mit persönlichen Nachteilen rechnen zu müssen widerrufen kann. Weiterhin erkläre ich mich

damit einverstanden, dass ich über das Ergebnis der genetischen Untersuchung nur auf meinen ausdrücklichen Wunsch hin im Rahmen einer ausführlichen ärztlichen Beratung informiert werde. Außerdem ist mir bekannt und ich bin damit einverstanden, dass meine Untersuchungsdaten in pseudonymisierter Form mit Computern weiterverarbeitet und für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden sollen. Auch diese Einwilligung kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Zudem bin ich darüber informiert, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen verlangen kann, dass mein Probenmaterial vernichtet und sämtliche personenbezogene Daten gelöscht werden.

Einverständniserklärung zur medizinisch-genetischen Laboruntersuchung:

.....  
Unterschrift des/der ProbandIn

.....  
Datum

.....  
Unterschrift des Arztes

Einverständniserklärung zur Plasmauntersuchung:

.....  
Unterschrift des/der ProbandIn

.....  
Datum

.....  
Unterschrift des Arztes

Einverständniserklärung zur neuropsychologischen Testung

.....  
Unterschrift des/der ProbandIn

.....  
Datum

.....  
Unterschrift des Arztes

Einverständniserklärung zur Magnetresonanztomografie-Untersuchung

.....  
Unterschrift des/der ProbandIn

.....  
Datum

.....  
Unterschrift des Arztes

Anhang D

## **Teilnehmer-Bogen**

VP-Code (vom Arzt auszufüllen):

Geburtsdatum:

Geschlecht:

Familienstand:

Schulbildung (Anzahl der Schuljahre; Hauptschule, Realschule oder Gymnasium):

Beruf:

Tragen Sie eine Brille oder Kontaktlinsen; wenn ja, welche Stärke (Dioptrien)?

Trinken Sie Alkohol? Wenn ja, wieviel und wie oft?

Rauchen Sie? Wenn ja, wieviel?

Halten Sie eine bestimmte Diät ein? (z.B. Atkins-Diät, Heilfasten...)

Haben bzw. hatten Sie schon einmal neurologische oder psychiatrische Erkrankungen (z.B. Schlaganfall, Gehirnerschütterung / Schädelhirntrauma, Angst vor räumlicher Enge (Klaustrophobie), Depressionen)?

Leiden Sie an einer anderen körperlichen Erkrankung (z.B. Bluthochdruck, Lungenerkrankung, Infektionskrankheit, Diabetes mellitus, arterielle Verschlusskrankheit, Herzinsuffizienz)? Hatten Sie schon einmal einen Herzinfarkt?

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente; wenn ja, welche und wie oft?

Nur für Frauen: Erhalten Sie eine Hormonersatztherapie?

Treiben Sie regelmäßig Sport? Wenn ja, was und wie oft?

Anhang D *Übersetzung der Instruktionen der CANTAB*

**Motor Screening**

Das ist der Computer, den wir benutzen werden. Ich werde Ihnen zeigen, wie er bedient wird. Sind Sie bereit?

Ihre Aufgabe besteht darin, die X zu berühren, wenn sie pink und grün aufleuchten. Genau so wie ich es gerade mache. Wenn Sie sie richtig berühren, dann werden Sie einen Ton hören, wenn Sie sie falsch berühren, dann hören Sie gar nichts.

Sie sollten die Fingerspitze des Zeigefingers, der Hand benutzen mit der Sie schreiben, damit es richtig funktioniert. Wenn Sie das Kreuz richtig berühren, dann wird es verschwinden. Sie müssen dann ihre Hand wegnehmen und auf das nächste Kreuz warten.

Jetzt sind Sie an der Reihe.

Vergessen Sie nicht die Xs mit der Fingerspitze ihres Zeigefingers zu berühren, wenn sie aufleuchten.

(Drücken Sie fest)

---

(Benutzen Sie die Spitze ihres Zeigefingers. Nun achten Sie auf das nächste (das aufleuchtet). Es reicht die X zu berühren, sie müssen nicht allzu fest drücken.)

*Wenn Screen nicht reagiert, dann auffordern, Hände wegzunehmen.*

**Delayed Matching to Sample**

**Example 1**

Vor Ihnen befindet sich eine rote Box, die sich geöffnet hat und ein Muster zeigt. Unterhalb der roten Box, befinden sich vier andere Boxen, die alle ihr eigenes Muster beinhalten. Berühren Sie bitte die Box, die genau das gleiche Muster hat, wie die rote Box.

(Versuchen Sie eine andere; achten Sie sehr genau darauf, ob es sich um dieselben handelt).

---

(Berühren Sie diejenige, die passt. Versuchen Sie es erneut).

**Example 2**

Dieses Mal müssen Sie sich an das Muster der roten Box erinnern. Bevor die Muster in den unteren Boxen erscheinen, wird es zugedeckt.

Nun können Sie die vier Muster sehen. Berühren sie dasjenige, dass genau das gleiche ist, wie in der roten Box.

(Versuchen Sie ein anderes.)

---

(Berühren Sie das, das sie vorher gesehen haben.

Versuchen Sie es wieder.)

**Example 3**

Sie müssen wieder das Muster der roten Box erinnern, weil es wieder zugedeckt wird. Diesmal müssen sie länger warten, bis die Muster in den weißen Boxen erscheinen.

**Richtiger Durchgang:**

Nun kommen noch einige Durchgänge. Manchmal bleibt das vorgegebenen Muster auf dem Bildschirm, manchmal wird es zugedeckt. Sie müssen es sich also immer merken.

### **Stockings of Cambridge**

#### **Problem 1 (Example)**

Ich werde ihnen zeigen, wie das hier funktioniert. Sie sehen, dass hier zwei Zusammenstellungen von farbigen Bällen angeordnet sind. Eine Zusammenstellung hängt im oberen Bereich des Bildschirms, die andere befindet sich im unteren Bereich. Die Idee hinter der Aufgabe ist, die untere Zusammenstellung so zu ändern, dass sie der oberen gleicht. Berühren Sie den Ball, den Sie bewegen wollen.

Nun können Sie sehen, dass der Ball aufleuchtet und darauf wartet bewegt zu werden. Ich werde den Ball nun an den passenden Platz bewegen.

---

Nun können Sie sehen, dass die obere und die untere Zusammenstellungen sich gleichen.

#### **Problem 2 (example)**

Es gibt einige Regeln, die Sie beachten müssen. Sie können keinen Ball bewegen, der sich unter einem anderen befindet, wie dieser grüne hier. Wenn Sie diesen Ball bewegen wollen, müssen Sie ihn erst nach oben schaffen...

... Und Sie können auch keinen Ball einfach in der Luft hängen lassen.

Also, wenn ich einen Ball berühre, es mir dann aber anders überlege und ihn nicht bewegen will, dann kann ich ihn nochmal berühren und er hört auf zu leuchten.

Wie ein wirklicher Ball hängen sie nicht einfach in der Luft, sondern sie sitzen auf dem Boden des Fachs.

Die Nummer hier, zeigt Ihnen an, wie viele Bewegungen sie machen können.

---

Betrachten Sie nun bitte die obere Anordnung und überlegen Sie, welche Bewegungen sie machen müssen, um die obere Zusammenstellung zu kopieren. Beginnen Sie erst, nachdem Sie wissen, welche Bewegung Sie machen wollen. Berühren Sie den Ball, den sie bewegen wollen. Berühren Sie nun den Platz am Bildschirm, wo sie den Ball hinbewegen wollen.

#### **Problems 3 and 4**

(Berühren Sie den Ball, den sie bewegen wollen. Berühren Sie die Stelle, an den Sie ihn hinbewegen wollen. Berühren Sie den Ball ein zweites Mal, wenn Sie ihre Meinung geändert haben.)

---

(Sie können den Ball auf der linken Seite direkt auf den richtigen Platz auf der rechten Seite bewegen. Über die Mitte können Sie springen.)

#### **Problems 5 and 6**

Dies ist ein Zwei-Bewegungsproblem. Sie müssen nun zwei Bälle bewegen. Beginnen Sie nicht eher, bevor sie nicht wissen, welche Bewegungen Sie machen wollen. Versuchen Sie es gleich beim ersten Mal richtig zu machen. Denken Sie über die Lösung nach und wenn sie meinen, dass sie eine Lösung haben, machen Sie ihre zwei Bewegungen.

Bewegen Sie nun den anderen.

---

(Sie können keinen Ball bewegen, der sich unter einem anderen befindet. Sie können keinen Ball in der Luft lassen, da er zu Boden fallen würde.)



### **Problems 7 to 12**

Jetzt kommen Probleme, die Sie mit einer unterschiedlichen Anzahl an Bewegungen lösen können. Überlegen Sie es sich gut, durch welche Bewegungen Sie unten zur gleichen Anordnung wie oben kommen wollen. Wenn Sie bereit sind, machen Sie ihre Bewegungen.

#### **Motor Control Test**

Nun ändert sich ihre Aufgabe. Der Computer wird nun die Bälle im oberen Bildschirmbereich bewegen. Er bewegt immer nur einen gleichzeitig. Ihre Aufgabe besteht darin, die Bewegung des Computers in der unteren Bildschirmhälfte nachzumachen. Wenn der Computer eine Bewegung macht, müssen Sie die gleiche Bewegung auch ausführen.

---

Folgen Sie der Bewegung des Computers im oberen Bildschirmbereich durch das Bewegen der Bälle im unteren Bildschirmbereich. Machen Sie die gleiche Bewegung, die der Computer macht.

.... Bewegen sie den roten Ball. Bewegen Sie den grünen Ball

---

(Achten Sie darauf, was der Computer macht. Bewegen Sie den Ball. Den nächsten. Diesen können Sie nicht bewegen. An dieser Stelle können Sie den Ball nicht ablegen.)

### **Problems 13 to 20**

Nun kommen wir wieder zu ihrer ersten Aufgabe zurück. Es folgen ein paar zwei-Bewegungsprobleme, um Sie wieder an die Aufgabe zu gewöhnen. Dann wird es ein bisschen schwerer, deshalb ist es wichtig, dass sie einen Plan für ihre Bewegungen entwickeln. Ihre Aufgabe besteht darin, den unteren Bildschirmbereich so wie den oberen zu gestalten.

---

Sie werden zwei Bewegungen brauchen, um diese Aufgabe zu lösen.

#### **Motor Control Test**

Nun kommen wir wieder zu der anderen Aufgabe zurück, bei der sie die Bewegungen des Computers nachmachen mussten. Wenn der Computer einen Ball bewegt, müssen Sie den passenden Ball in der unteren Bildschirmhälfte bewegen. Bereit?

#### **Spatial Recognition Memory**

Nun werden wir etwas anderes machen. Gleich wird eine Serie von fünf Boxen erscheinen. Eine nach der anderen, jeweils an unterschiedlichen Plätzen auf dem Bildschirm. Schauen Sie bitte die Boxen genau an und versuchen Sie sich zu merken, wo die Boxen erscheinen. Die Reihenfolge ist unwichtig. Am Ende ist es ihre Aufgabe sich zu erinnern wo die Boxen erschienen sind. Folglich ist es der Platz auf dem Bildschirm den sie sich zu merken haben. Sind sie bereit?

Geben Sie acht.

Hier sind zwei Boxen. Berühren sie diejenige, die an dem gleichen Platz wie vorher ist.

---

(Berühren Sie diejenige, die am gleichen Platz ist.

Welche? Berühren Sie sie.)

---

Nun möchte ich sie bitten, dass sie bitte das gleiche mit fünf Boxen machen, die an unterschiedlichen Plätzen erscheinen. Versuchen Sie sich zu merken, wo sie auf dem Bildschirm erscheinen.

#### **Spatial Working Memory**

##### **Set 1-Three coloured boxes**

Bei diesem Test werden Sie einige farbige Boxen auf dem Bildschirm sehen. Ihre Aufgabe besteht darin, nach einem blauen Stein zu suchen, den der Computer in einer der Boxen versteckt hat. Zu jedem Zeitpunkt wird immer nur ein Stein versteckt. Sie müssen genug Steine sammeln, um den schwarzen Streifen auf der rechten Bildschirmseite aufzufüllen. Um in das Innere einer Box zu schauen müssen Sie diese nur berühren.

Im Innern dieser Box befindet sich kein blauer Stein, deshalb werde ich eine andere Box probieren.

Diese Box hat im Innern einen blauen Stein und diesen kann ich jetzt zum Auffüllen des schwarzen Streifens benutzen.

Nun habe ich einen blauen Stein in dieser Box gefunden...

...in dieser Box wird nie wieder einer sein, folglich muss ich in dieser nicht mehr suchen. Es gibt zwei weitere blaue Steine zu finden. Der Computer versteckt die blauen Steine nie in der gleichen Box zweimal. Ich muss also eine andere berühren.

In dieser Box ist kein blauer Stein, ich werde also eine andere versuchen.

Nun habe ich zwei Steine gefunden und der letzte Stein, muss in dieser hier sein.

Nun habe ich alle drei Steine gefunden und ich bin auch fertig, da ich den schwarzen Streifen komplett mit blauen Steinen aufgefüllt habe.

---

Nun sind sie an der Reihe.

### **Set 2**

Berühren Sie eine der Boxen, um nach einem der blauen Steine zu suchen.

Nun haben sie einen blauen Stein gefunden, und können beginnen den schwarzen Streifen aufzufüllen.

Schauen Sie in nun in einer anderen Box nach, aber vergessen Sie nicht, dass der blaue Stein diesmal in einer anderen Box ist.

Versuchen Sie eine andere.

Gut, nun haben Sie den zweiten blauen Stein gefunden.

(Platzieren Sie nun den blauen Stein in den schwarzen Streifen. Sie müssen nun nur noch einen Steine finden.

---

( Vergessen Sie nicht, dass sie nie zu einer Box zurückkehren, in der sie schon einen Stein gefunden haben. Der Computer wird nie ein zweites mal einen Stein in derselben Box verstecken.)

### **Set 3**

Vergessen Sie nicht, nie zu einer Box zurückzukehren, in der Sie schon mal einen Stein gefunden haben. Der Computer wird nie einen Stein zweimal in derselben Box verstecken.

Suchen Sie nach einem blauen Stein... versuchen Sie eine andere... hier ist einer- legen Sie ihn im schwarzen Streifen ab und suchen sie nach einem anderen blauen Stein... er wird in einer anderen Box wie der vorige sein.... füllen Sie damit den schwarzen Streifen auf.

Pech gehabt, probieren Sie eine andere

Gut. Legen Sie ihn nun im schwarzen Streifen ab und suchen Sie die beiden anderen.

In den folgenden Durchgänge gibt es eine unterschiedliche Anzahl an Boxen und eine unterschiedliche Anzahl an Steinen.

---

Nun müssen Sie schon einen weniger finden.

---

Legen Sie ihn auf der rechten Seite ab.

Suchen Sie einen anderen.

**Rapid Visual Processing**

Sie werden einige Nummern sehen, die nacheinander in einer Box erscheinen. Ihre Aufgabe ist es auf die Zielsequenz (Zielreihenfolge) bestehend aus drei Ziffern zu achten. Sie müssen die Taste immer dann drücken, wenn sie diese Zielsequenz wahrnehmen. Die Zielsequenz wird eine 3 unmittelbar gefolgt von einer 5, unmittelbar gefolgt von einer 7 sein. Sie sollend die Taste erst dann drücken, wenn sie die letzte Nummer der Sequenz gesehen haben. Zu Beginn wird Ihnen mitgeteilt, dass eine Sequenz begonnen hat, da die Zielsequenz in rot geschrieben ist und zudem gelb unterstrichen ist. Zudem werden sie einen Ton hören, wenn sie die Taste korrekt gedrückt haben. Im Verlauf des Trainings werden diese Hilfen langsam abnehmen.

(Warten Sie bitte bis die letzte Zahl erschienen ist, bevor sie die Taste drücken.)

Nun werden die Sequenzen nur gelb unterstrichen.

Nun müssen Sie die Sequenzen selber erkennen. Sie werden nicht mehr unterstrichen und der Ton ist auch nicht mehr da.

Sie werden nun die gleiche Aufgabe haben, allerdings werden noch zwei zusätzliche Zielreihenfolgen eingeführt: 2-4-6, 4-6-8 und eben die bekannte 3-5-7. Immer wenn Sie irgendeine von diesen Zielsequenzen sehen, müssen sie die Taste drücken. Der Test wird 4 Minuten dauern, also konzentrieren sie sich bitte bis zum Ende. Die Zielreihenfolgen bleiben auf dem Bildschirm um ihnen zu helfen, sich an diese zu erinnern. Versuchen Sie sich aber auf die Box zu konzentrieren, in welcher sich die Nummern ändern. Bitte antworten Sie so schnell wie sie können, vermeiden Sie aber auch Fehler. Nehmen Sie sich etwas Zeit um sich an die drei Sequenzen zu gewöhnen. Denken Sie daran, dass diesmal die entsprechenden Sequenzen nicht farbig und auch nicht unterstrichen sind. Es ertönt auch kein Ton.